

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA MEDICINA

**INSULINIZACIÓN TEMPRANA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 COMO UN FACTOR PROTECTOR DEL
FUNCIONAMIENTO DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA MEDIDA POR
EL PÉPTIDO C EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO DURANTE EL
PERIODO 2013 – 2014**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

Autora: Diana Naveda A.

Director: Dr. Jaime Paul Herrera.

Directora metodológica: Dra. Pamela Cabezas.

Quito, 2014

DEDICATORIA

Esta disertación está dedicada a todos los pacientes del Hospital San Francisco de Quito del IESS quienes día a día viven con esta enfermedad en espera de una pronta mejora y a mi querido hermano quien ha sido la inspiración en mi vida para emprender este camino de conocimiento.

AGRADECIMIENTO

Agradezco principalmente a Dios quien me ha dado la fuerza y la voluntad para lograr siempre mis objetivos; a mis padres y hermano que han sido día a día el pilar fundamental de mi formación ya que han sabido darme el apoyo que he necesitado en cada proyecto emprendido, a mis abuelos que han sido una inspiración en mi vida, a mis directores sin quienes no hubiera logrado terminar este trabajo y a mi querido Andrés que ha tenido siempre una palabra de aliento cuando más la he necesitado. Gracias.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
TABLA DE CONTENIDO.....	4
LISTA DE CUADROS.....	6
LISTA FIGURAS.....	7
LISTA DE GRÁFICOS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
RESUMEN.....	13
ABSTRACT.....	15
INTRODUCCIÓN.....	17
CAPITULO II: REVISION BIBLIOGRÁFICA.....	19
CAPITULO III: JUSTIFICACIÓN.....	80
3.1 PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.....	81
CAPITULO IV: HIPÓTESIS.....	82
4.1 OBJETIVOS.....	82
4.1.1 OBJETIVO GENERAL.....	82
4.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	82
CAPITULO V: MÉTODOS.....	83
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	83
5.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	83
5.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	83
5.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	84
5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSION.....	84
5.5 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	85
5.6 PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	86
5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	86

CAPITULO VI: RESULTADOS.....	88
6.1 ANÁLISIS UNIVARIAL.....	88
6.2 ANÁLISIS BIVARIAL.....	95
6.3 ANÁLISIS DE VARIANZA.....	96
CAPITULO VII: DISCUSIÓN.....	98
CAPITULO VIII: CONCLUSIONES.....	102
CAPITULO IX: RECOMENDACIONES.....	103
BIBLIOGRAFÍA.....	104
ANEXOS.....	110

LISTA DE CUADROS.

CUADRO 1. Prevalencia de Diabetes tipo 2 en Latinoamérica.

CUADRO 2. Regulación de la secreción de las hormonas pancreáticas.

CUADRO 3. Objetivos de control del paciente diabético. ADA 2013.

CUADRO 4. Criterios para el diagnóstico de DM o trastornos de regulación de la glucosa.

CUADRO 5. Contenido de un programa completo de educación diabetológica.

CUADRO 6. Criterios de insulinización en el debut de la diabetes mellitus tipo 2.

CUADRO 7. Reducción del riesgo microvascular con terapia temprana de insulina.

CUADRO 8. Resumen de las características base, intervenciones y resultados de los estudios sobre insulinización temprana.

LISTA DE FIGURAS.

FIGURA 1. Representación anatómica del páncreas.

FIGURA 2. Disposición anatómica del sistema de ductos pancreáticos.

FIGURA 3. Histología del páncreas.

FIGURA 4. Fotomicrografías de cuatro cortes seriados sucesivos (a – d) a través del mismo islote de Langerhans en un páncreas humano.

FIGURA 5. Síntesis de insulina en la célula beta del páncreas.

FIGURA 6. Configuración de la insulina con su activación proteolítica.

FIGURA 7. Secreción de insulina en las células beta.

FIGURA 8. Curva de secreción de insulina ante el estímulo.

FIGURA 9. Receptor de insulina y sus componentes.

FIGURA 10. Efectos moleculares de la insulina en el músculo esquelético.

FIGURA 11. Efecto del estrés oxidativo sobre el número y la función de las células beta del páncreas.

FIGURA 12. Cambio del ARN de transferencia.

FIGURA 13. Síntesis de la cadena de insulina.

FIGURA 14. Declinación progresiva de la función de la célula b. función celular según el UKPDS.

FIGURA 15. Ganancia de peso y tratamiento antidiabético.

LISTA DE TABLAS.

TABLA 1. Tabla de variables para analizar.

TABLA 2. Distribución de frecuencia de casos para tiempo de diagnóstico de la enfermedad y uso de insulina como tratamiento.

TABLA 3. Distribución de frecuencia de controles para tiempo de diagnóstico de la enfermedad y de uso de la medicación como tratamiento.

TABLA 4. Tabla de contingencia para uso de insulina y mejora del cuadro en casos y controles.

TABLA 5. Cálculo del OR y RR para uso de insulina y mejora de la función de la célula beta del páncreas.

LISTA DE GRÁFICOS.

GRÁFICO 1. Distribución por género de los entrevistados.

GRÁFICO 2. Distribución por edades de los paciente entrevistados.

GRÁFICO 3. Distribución de pacientes acorde a la mejoría encontrada en los resultados de examen realizado.

GRÁFICO 4. Gráfico de dispersión para casos del estudio.

GRÁFICO 5. Gráfico de dispersión para casos del estudio.

LISTA DE ABREVIATURAS.

HSFQ: Hospital San Francisco de Quito

IESS: Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social

DM: Diabetes Mellitus

ADOS: Antidiabéticos Orales

CIE – 10: Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición

OMS: Organización Mundial de la Salud

MSP: Ministerio de Salud Pública

ADA: American Diabetes Association

mg: Miligramos

dl: Decilitros

ECV: Enfermedad Cerebro Vascular

ALAD: Asociación Latino Americana de la Diabetes

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

cm: Centímetro

RI: Resistencia a la Insulina

AMP: Adenosin mono fosfato

LADA: Diabetes Autoinmune del Adulto

mmHg: Milímetros de Mercurio

IC: Intervalo de confianza

N.D: Sin fecha

ET. AL: y Asociados., y colaboradores

SUPPL: Suplemento

VOL: Volumen

Pág: Página

RESUMEN:

Introducción: La diabetes es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas alrededor del mundo en la actualidad, su aparición y proliferación se debe en parte a la genética y a los cambios de estilo de vida que han tenido las nuevas generaciones con el apareamiento de la obesidad y con el sedentarismo. Para que exista diabetes debe haber un daño en los receptores del cuerpo que no permiten el ingreso de la insulina a las células para el transporte adecuado de la glucosa, lo que causa que esta se eleve en sangre. Al existir exposición de larga data a las hiperglucemias se producen daños irreversibles en la mayoría de los órganos del cuerpo llegando a causar ceguera, insuficiencia renal, amputación de órganos, entre otros; razón por la cual es de suma importancia tener un diagnóstico adecuado y a tiempo de la enfermedad seguido por un tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico que permita disminuir estas complicaciones y dar a los pacientes una vida satisfactoria y lo más apegada a la normalidad.

Objetivo: Conocer la utilidad del péptido C como marcador de mejoría del funcionamiento de la célula beta pancreática en pacientes que utilizan insulina como terapia temprana en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo 2013 – 2014.

Tipo de estudio: Estudio transversal de casos y controles.

Muestra: El método de muestreo empleado será no probabilístico intencional. El tamaño de la muestra está conformado por 74 pacientes entre 18 y 90 años con diagnóstico de diabetes tipo 2, que hayan recibido tratamiento en el Hospital San Francisco de Quito – IESS en el periodo 2013 – 2014.

Metodología: Las variables a medir que se obtuvieron mediante la base de datos del sistema operativo xHis facilitadas por el departamento de estadística del Hospital San Francisco de Quito y fueron: edad, género, tiempo de diagnóstico de la enfermedad, tiempo de uso de la medicación o insulina, péptido C de inicio y péptido C de control.

Análisis: El análisis del presente estudio fue de tipo descriptivo analítico para determinar la prevalencia de edad y género, así como si existe o no una mejora en el funcionamiento de la célula beta del páncreas entre los pacientes que utilizaron insulina y medicación, lo cual se hizo a través de tablas de contingencia y cálculo del OR y T de student.

Conclusiones: Existe una mejora del funcionamiento de la célula beta del páncreas medida a través del péptido C en el 47,3% de todos los pacientes, de los cuales dominan quienes utilizaron insulina como tratamiento de base, lo que indica que esta terapia es efectiva para prevenir daños a futuro del páncreas y conservar su función normal.

ABSTRACT:

Introduction: Diabetes is a chronic disease that affects millions of people around the world, its appearance and proliferation is partly due to genetics and lifestyle changes that have taken new generations with the appearance of obesity and physical inactivity. For diabetes there must be damage of the receptors in the body that prevent the entry of insulin to the cells for proper glucose transport, which causes the sugar in blood to rise. As there are long-standing exposure to hyperglycemia irreversible damage occurs in most organs of the body coming to blindness, kidney failure, amputation of organs, among others; and this is why it is important to have adequate and timely diagnosis of the disease followed by both pharmacological and non-pharmacological treatment to decrease these complications and give patients a satisfying life and more attached to normal.

Objective: To determine the usefulness of C-peptide as a marker of performance improvement of pancreatic beta cells in patients using early insulin therapy in Hospital San Francisco de Quito in the period 2013-2014.

Type of study: Cross-sectional study of cases and controls.

Sample: The sampling method used will be non-probabilistic intentional. The sample size consists of 74 patients between 18 and 90 years old diagnosed with type 2 diabetes who have received treatment at the Hospital San Francisco de Quito - IESS in the period 2013-2014.

Methodology: The measured variables that were obtained by database XHIS operating system provided by the statistics department of the Hospital San Francisco de Quito and were age, gender, time of diagnosis of the disease, duration of medication use or insulin, C-peptide at the beginning and a control one.

Analysis: The analysis in this study was descriptive and analytical to determine the prevalence of age and gender, and whether there is an improvement in the functioning of the beta cells of the pancreas among patients using insulin and medication, which is made through contingency tables and calculation of OR and T tests.

Conclusions: There is a performance improvement of pancreatic beta cell measured by C-peptide in 47,3% of all patients, this was dominated by the patients who use insulin as base treatment, indicating that this therapy is effective to prevent future damage to the pancreas and maintain its normal function.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es en la actualidad, una de las enfermedades crónicas más prevalentes que cada año afectan a millones de personas en el mundo y nuestro país no es la excepción; el tener un diagnóstico temprano de la misma, acompañado de controles adecuados de glucemia van a llevar a que existan menos complicaciones de la enfermedad como son las macro y micro vasculares que afectan la calidad de vida de los pacientes. Además de esto debido a la cantidad de medicación que los pacientes utilizan tanto para su tratamiento diario como para el control de las complicaciones, esta enfermedad representa un alto costo para los gobiernos.

Se debe tener en cuenta que el tratamiento de los pacientes es personalizado, es decir que lo que es bueno para uno no lo es para todos y basados en esto es que se debe tomar decisiones en cuanto a qué medicación usar, durante cuánto tiempo y a que dosis. A pesar de que la dieta y el ejercicio ayudan a disminuir las cifras de glucemia no son el tratamiento efectivo en la mayoría de pacientes quienes van a requerir de medicación oral o incluso del uso de insulina para mejorar sus controles.

En la actualidad existen en el mercado muchos medicamentos que son utilizados efectivamente para alcanzar los objetivos de control de glucemia en pacientes diabéticos pero la duda que rodea a los médicos es básicamente sobre cuando empezar a utilizar los tratamientos con insulina exógena, ya que existen muchos mitos y tabúes que rodean a su uso. La mayoría de los pacientes prefieren no utilizarla por los riesgos que suele implicar acerca de hipoglicemias y aumento de peso; además del hecho de que es molesto utilizar jeringuillas para su aplicación,

pero la evidencia que existe nos indica que un uso adecuado y temprano de esta medicación puede llevar a una mejoría de la función de la célula beta del páncreas, mejorando la producción de insulina y disminuyendo el riesgo de complicaciones.

Conforme pasa el tiempo, a pesar del uso de los medicamentos orales, se produce un daño irreversible de las células beta pancreáticas, el cual se ha visto puede ser revertido con el uso temprano y controlado de insulina, razón por la cual en la actualidad se recomienda su uso como terapia inicial de la enfermedad.

El control de esta enfermedad es uno de los temas que más preocupa a los investigadores, ya que siempre se busca dar a los pacientes una mejor calidad de vida y un control adecuado de la enfermedad que les permita tener una vida lo más normal posible y que al alcanzar los objetivos del tratamiento prolongue su expectativa de vida.

CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad multifactorial que comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia¹, esta se da por consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina; y es esta hiperglucemia la que lleva a que existan a futuro en los pacientes complicaciones tanto micro como macrovasculares, llevándolos a una disminución de su expectativa de vida²².

Es importante tener en cuenta que en la mayoría de los casos la diabetes mellitus cursa sin síntomas, por lo que su diagnóstico se vuelve complicado y tardío, conllevando a mayores y más frecuentes complicaciones²⁶.

La diabetes mellitus se conoce desde la antigüedad, su primera mención data de los jeroglíficos egipcios (Papiro de Ebers) 1550 A.C.

Actualmente sabemos que esta enfermedad afecta a millones de personas en el mundo y anualmente su incidencia sigue en aumento.

En la actualidad la diabetes está considerada como la enfermedad endocrina más frecuente, y en los últimos años está experimentando un aumento relevante, constituyéndose en un factor importante de riesgo; este aumento se relaciona con el envejecimiento de la población, la obesidad y estilos de vida pocos saludables donde se encuentran principalmente el sedentarismo y consumo de grasas saturadas en la dieta¹⁰, a esto se suma el dato de que en el Ecuador el 21,2% de los adolescentes

tienen obesidad¹¹ lo que los convierte en una población vulnerable para el desarrollo a futuro de la patología.

Basados en la información antes mencionada, queda claro que la diabetes se convierte en la principal patología base de otras enfermedades consideradas catastróficas como son la insuficiencia renal crónica, la amputación de miembros inferiores e incluso el aumento de la prevalencia de enfermedades cerebro-vasculares (ECV) ya que casi el 80% de los diabéticos mueren por enfermedades cerebro-vasculares²⁴.

Además, la diabetes es la primera causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención médica en la región⁴³.

Las comorbilidades son comunes entre las personas con diabetes. Cerca de la mitad de los pacientes presentan una hipertensión concomitante a la enfermedad y un alto porcentaje de ellos (86.7%) tiene al menos una condición reconocida como factor de riesgo cardiovascular. Si en esta listan incluimos los factores de riesgo modificables como: hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo, el 65% de los pacientes va a presentar una o más condiciones que pueden ser tratadas a fin de reducir el riesgo cardiovascular. Se debe tener en cuenta que la dislipidemia es una de las comorbilidades más comunes que se presentan junto a la diabetes⁴³.

Según los datos conocidos la incidencia de diabetes en el mundo han ido en aumento en los últimos 20 años, en 1985 se calculaba que existían 30 millones de casos en el mundo; pero para el año 2000 se calcularon 177 millones¹.

El centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra datos alarmantes sobre Diabetes en el mundo reportando la existencia de 347 millones de personas que la padecieron para el 2012¹². También se calcula que en 2004 fallecieron 3,4 millones de personas como consecuencia del exceso de azúcar en la sangre, más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios como el nuestro². Con vista al futuro la OMS prevé que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030².

Datos de la Asociación Latino Americana de la Diabetes (ALAD) sobre la enfermedad en nuestra región, nos indican que en la actualidad existen alrededor de 15 millones de personas que padecen DM; cifra que puede llegar a los 20 millones en los próximos 10 años, datos alarmantes que sólo pueden ser explicados por varios factores que afectan a la población como son raza, el cambio en los hábitos de vida y el envejecimiento de la población. La mayoría de la población latinoamericana es mestiza (excepto Argentina y Uruguay), pero todavía hay algunos países como Bolivia, Perú, Ecuador y Guatemala donde más del 40% de los habitantes son indígenas. Estudios en comunidades nativas americanas han demostrado una latente pero alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que se hace evidente con el cambio en los hábitos de vida, lo cual está ocurriendo en forma progresiva¹⁴. Además este aumento también se ve afectado por el crecimiento poblacional acelerado que existe en la región, en la mayoría de los países de Latino América la tasa anual de crecimiento de la población mayor de 60 años es del orden del 3 al 4% mientras que en Estados Unidos no pasa

del 0.5%³, acompañada igualmente del aumento en la expectativa de vida y por lo tanto de la prevalencia de las enfermedades crónicas.

Además del hecho de su alta afectación a la población es importante tener en cuenta el coste que tiene esta enfermedad para los gobiernos. La ADA nos informa que el costo anual de la enfermedad en los Estados Unidos de América en el año 2002 fue de \$132 billones de dólares, cifra que se estima subirá hasta los \$192 billones para el año 2020²³.

En contraste con su alto costo social, el gasto asignado a la atención de la enfermedad es uno de los menores en la región llegando a los 20.8 millones de dólares por año, lo que representa 4.5% del gasto mundial. El 13% del gasto total en salud de la región es asignado a la atención de la diabetes en la región⁴³. Los datos se muestran por países en el cuadro 1.

CUADRO 1. PREVALENCIA DE DIABETES TIPO 2 EN LATINOAMÉRICA^{43, 44, 45}

PAIS	NÚMERO DE CASOS (20 – 79 AÑOS)	PREVALENCIA DE ACUERDO A LA OMS (%)	MUERTES POR DIABETE S/AÑO (20 – 79 AÑOS)	GASTO ANUAL POR PERSONA (USD)	NÚMERO DE PERSONAS CON DIABETES NO DIAGNOSTICADA	INCREMENTO EN EL NÚMERO DE CASOS POR AÑO
Argentina	1,570,200	5.57	15,416	966.44	722,290	29,000
Bolivia	325,220	6.89	4,732	124.63	149,600	
Brasil	13,357,790	10.52	129,226	1,031.44	6,164,590	377,000
Chile	1,442,610	12.78	10,459	992.13	755,600	28,000
Colom	2,067,	7.26	14,602	482.72	951,220	95,000

bia	870					
Costa Rica	259,350	8.81	1,659	937.20	119,300	
Cuba	872,950	8.58	7,560	823.71	401,560	19,000
Ecuador	563,840	6.89	5,492	335.41	259,360	19,000
El Salvador	312,430	9.88	3,233	333.58	143,72	
Guyana Francesa	12,610	9.60	-	-	5,800	
Guatemala	589,140	9.93	7,202	311.52	271,010	27,000
Honduras	239,590	7.16	2,338	209.40	110,210	
México	7,400,000	14.4	80,000	815.53	3,452,410	323,000
Nicaragua	309,320	11.58	3,001	172.21	142,290	
Panamá	184,580	8.59	1,399	732.45	84,910	
Paraguay	222,220	6.81	8,150	307.31	509,960	
Perú	1,108,610	6.81	8,150	307.31	509,960	
Puerto Rico	391,870	12.98	-	-	108,590	
República Dominicana	405,580	7.36	5,183	419.28	186,570	
Uruguay	157,330	6.02	1,122	922.68	72,370	
Venezuela	1,764,900	10.39	13,380	914.01	811,850	61,000

Tomado de: 1. ALAD. (2013). Guías de la ALAD sobre Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013. Revista de la ALAD. 2. Whiting D., Guariguata L., Weil C. et al. (2012). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Research and Clinical Practice 2011; 94: 311 – 321. 3. Villalpando S., Shamah – Levy T., Rojas R. et al. (2010). Trends for type 2 diabetes and other

cardiovascular risk factors in Mexico from 1993 – 2006. Salud Pública Mex: 52 (supl 1). S72 – S79.

La diabetes en nuestro país constituye la segunda causa de muerte general. Segunda en mujeres y cuarta en hombres según el censo 2010¹⁵ publicado por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC).

El Ministerio de Salud Pública (MSP) ha demostrado que la morbi-mortalidad por diabetes mellitus en los últimos 10 años se ha incrementado considerablemente. Según datos proporcionados por el MSP en sus indicadores para el año 2006, el 4,9% de las defunciones totales fueron debido a esta enfermedad, siendo mayor la prevalencia en mujeres (6,5%) que en hombres (3,7%) ²⁴ como se indicó anteriormente.

Datos de la OMS del año 2010, indican que la tasa de mortalidad por diabetes mellitus en nuestro país fue de 28,3 por 100.000 habitantes, bastante por encima de la de 2006, que fue de 20,6 ²⁵. Según el Ministerio de Salud Pública (2007) llegaron a los 25.894 casos lo que representa una tasa de incidencia acumulada de 190,32 x 100.000 hab, se ha visto que la región costa es en la que se encuentra mayor cantidad de casos con 16.191 (240,91 x 100.000 hab) seguida de la sierra con 8.565 casos (140,14 x 100.000 hab), y el Oriente con 1.127 casos (170,80 x 100.000 hab) ²⁴.

Las provincias que mayor prevalencia de diabetes presentan son: Galápagos (7,5%), Guayas (6,5%), Los Ríos (5,5%), El Oro (5,4%), Manabí (5,3%) y Pichincha (5,3%)

²⁴ .

Según los datos estadísticos reportados del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (CIE 10) trabaja con el código E10,E11 en el área de Medicina Interna y, desde el 01 de Enero del 2011 hasta el 30 de Septiembre del 2011 fueron atendidos 1676 casos de diabetes mellitus tipo 2 en cuanto a diagnóstico definitivo de los cuales 575 fueron registrados y corroborados por el área encargada, en la actualidad existen 150 casos de pacientes en edades de 60 a 70 años los cuales están distribuidos así: 92 fueron reportados en el caso de las mujeres y 58 en el caso de hombres¹⁶.

Según la OMS la diabetes mellitus tipo 2 tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física², este tipo de diabetes representa el 90% de los casos existentes en el mundo.

La diabetes mellitus es una enfermedad multisistémica progresiva, en la que los individuos muestran diversos grados de disminución de la función de las células beta pancreáticas con resistencia a la insulina al inicio del cuadro y una falla para suprimir la secreción postprandial de glucagón. Además se asocia con una serie de comorbilidades y complicaciones potencialmente devastadoras³ como las que se nombraron previamente.

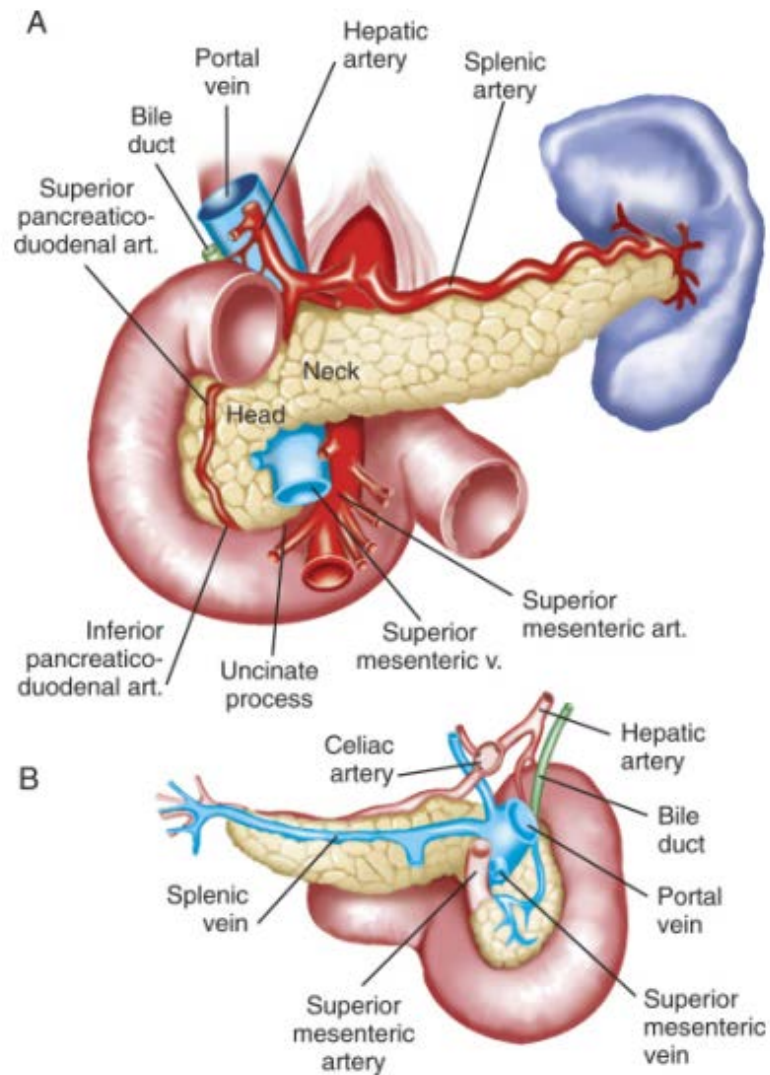
El órgano encargado de la secreción de insulina es el páncreas. Este órgano ha sido uno de los últimos en ser estudiado por los especialistas en fisiología, histología y cirugía. La primera referencia que existe al respecto del páncreas es en el Talmud que se escribió en el 200 AC ³³.

La acción digestiva de la secreción pancreática fue descubierta hace casi 200 años. En 1985, Dolinsky, un estudiante de Pavlov, estimulo la secreción pancreática al poner ácido en el duodeno, este evento llevo al descubrimiento de la secretina por Baylis y Starling quienes probaron que no era un enzima, sino la primera hormona pancreática identificada ³³.

La estructura histológica del páncreas fue descrita por primera vez en 1869 por Langerhans, y poco después Heidenhain describió los cambios post prandiales que se dan en el páncreas de un perro, él encontró que las regiones granulosas de las células iban desapareciendo después de la alimentación y que la actividad enzimática de los jugos aumentaba, por lo que supuso que los gránulos eran precursores de las enzimas digestivas ³³.

En cuanto a su anatomía, podemos decir que el páncreas es un órgano glandular, suave, alargado y aplanado de aproximadamente 12 a 20 cm de largo que en el adulto pesa entre 70 y 110 gramos ³³. Está compuesto por una cabeza, cuello, cuerpo y cola que se localizan desde la parte posterior del peritoneo, hasta la parte posterior del abdomen, llegando la cola hasta la superficie gástrica del bazo. Cabe recalcar que a pesar de que el páncreas se encuentra recubierto por una capa de tejido, no tiene cápsula ³³. Figura 1.

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN ANATÓMICA DEL PÁNCREAS ³³.



A. Vista Anterior, B. Vista Posterior

Tomado de: Feldman M. (2010). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Anatomy and Histology of the Pancreas. Elsevier

Podemos observar que la superficie anterior de la cabeza del páncreas se encuentra adyacente al píloro, a la primera porción del duodeno y el colon transverso; mientras su superficie posterior se apoya en el borde medial del riñón derecho, la vena cava inferior, los vasos renales y el pilar derecho del diafragma ³⁵.

El proceso uncinado que observamos en el gráfico es una prolongación del tejido del páncreas que puede variar en forma y tamaño en cada individuo, existe tanta variación respecto a este que incluso existen personas en las que se encuentra ausente³⁵.

El cuello del páncreas es la porción más estrecha del órgano, conforma la unión entre la cabeza y el cuerpo del mismo, posterior a este se encuentra la confluencia de la vena porta con la mesentérica superior y la esplénica, mientras que por delante se encuentra cubierto por el píloro y el saco menor del peritoneo. Hacia el lado derecho se dirige anterosuperiormente hacia la arteria pancreaticoduodenal, rama de la gastroduodenal³⁵.

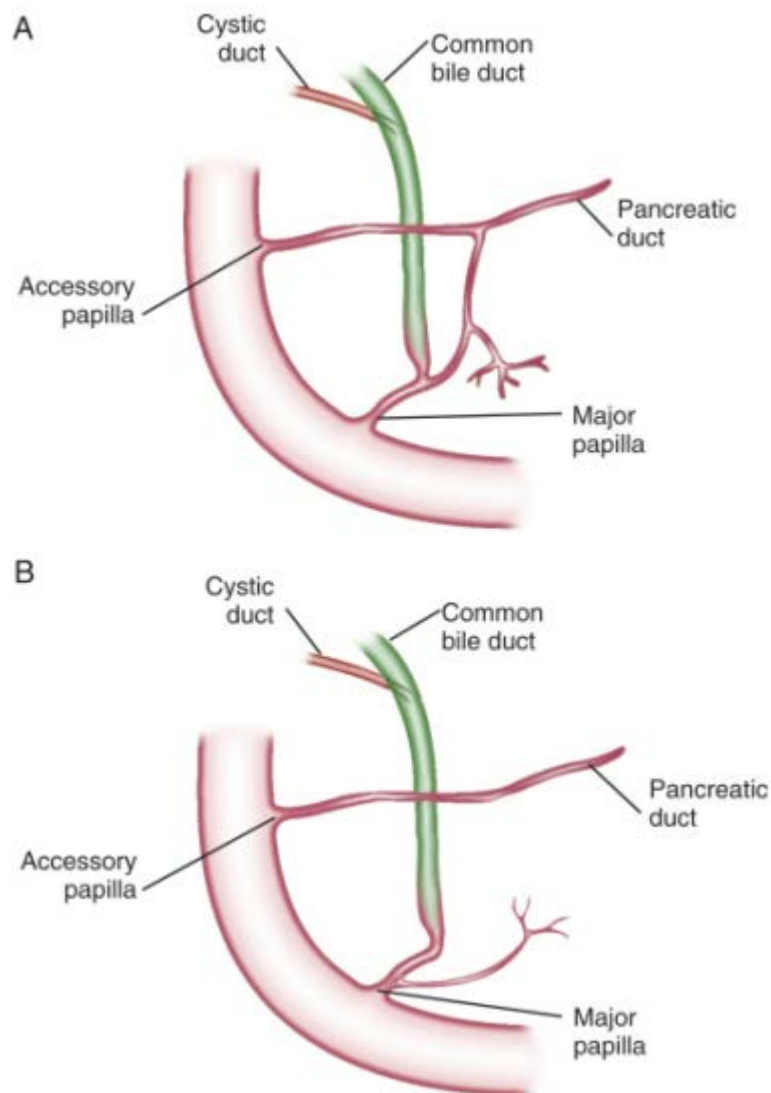
El cuerpo del páncreas se dirige hacia el lado izquierdo, por delante de la aorta, esta sección del órgano es retroperitoneal pero se encuentra adherido a la aorta por medio del saco menor del peritoneo. Su superficie anterior está recubierta por la bolsa omental del peritoneo que es lo que separa el estómago del páncreas, sin embargo el órgano se encuentra en contacto directo con las porciones del antro y cuerpo del estómago a través del omento. La parte posterior del cuerpo está en contacto con la aorta, el origen de la arteria mesentérica superior, la cúspide izquierda del diafragma, el riñón izquierdo con su glándula suprarrenal y la vena esplénica izquierda. La región media del cuerpo del páncreas es vulnerable a traumas abdominales por su superposición a la columna lumbar³⁵.

El cuerpo se une con la cola en un punto no apreciable, en cuanto a la cola del páncreas podemos ver que es una estructura relativamente móvil y su punta suele

alcanzar el hilio del bazo. La cola del páncreas se encuentra contenida entre las dos capas del ligamento esplenorrenal junto con la arteria y vena esplénica, mientras que el ligamento esplenocólico une el ángulo esplénico del colon con el bazo y lo lleva cerca de la cola del páncreas ³⁵.

El páncreas presenta un conjunto de ductos en su interior en donde podemos encontrar el conducto principal pancreático o de Wirsung que comienza cerca de la cola del páncreas; este se forma por la anastomosis de los conductillos que drenan los lóbulos de la glándula. Cruza el páncreas en dirección de izquierda a derecha y en su trayecto se amplía por la presencia de conductos adicionales. En su recorrido por el cuerpo y la cola el ducto se encuentra localizado entre los márgenes superior e inferior y ligeramente hacia posterior, gira en dirección caudal y posterior al llegar a la cabeza. Al llegar a la papila mayor, gira horizontalmente para unirse generalmente con el conducto biliar común. Este corto segmento común forma la ampolla del conducto biliar que va a terminar en la papila duodenal. Figura 2.

FIGURA 2. DISPOSICIÓN ANATÓMICA DEL SISTEMA DE DUCTOS PANCREÁTICOS³³



- A.** El arreglo más común: La mayor parte de la secreción pancreática desemboca en el duodeno junto a la bilis a través de la papila mayor. La porción proximal del conducto pancreático dorsal embrionario queda remanente en aproximadamente el 70% de los adultos y desemboca a través de la papila accesoria.
- B.** División pancreática: Los ductos, dorsal y ventral embrionarios fallan en su fusión. La mayor parte de la secreción pancreática se vacía a través de la papila accesoria. Solo la secreción pancreática proveniente del proceso

uncinado y parte de la cabeza del páncreas (que se deriva del páncreas ventral embrionario) drena a través de la papila duodenal.

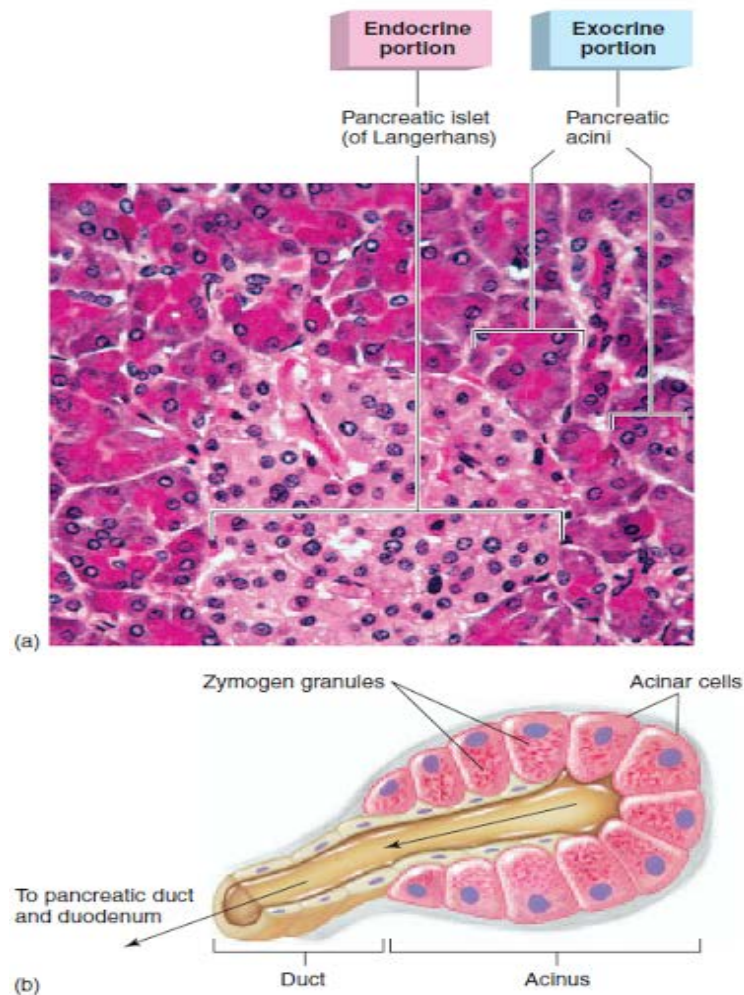
Tomado de: Feldman M. (2010). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Anatomy and Histology of the Pancreas. Elsevier

En cuanto a la circulación del páncreas podemos decir que es muy rica, se obtiene de las ramas correspondientes de la arteria celíaca y mesentérica superior para cada porción del mismo ³³.

La estructura histológica del páncreas, es aún más compleja que su anatomía pues tenemos que el páncreas es una estructura glandular finamente nodular muy similar a las glándulas salivales pero menos compactas que estas. Se encuentra rodeado por un fino tejido conectivo pero carece de cápsula fibrosa como se menciono anteriormente. Los lóbulos que la conforman se pueden observar al microscopio y se encuentran conectados entre ellos a través de un tejido conectivo con tabiques en donde se encuentran contenidos los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos, los nervios y los conductos excretores, estos constituyen el 18% del órgano.

El páncreas es una glándula mixta, compuesta por una función exocrina en un 80% y una función endocrina en un 2% ³³. Figura 3.

FIGURA 3. HISTOLOGÍA DEL PÁNCREAS³⁶



- a. Corte histológico con coloración gram de la célula pancreática, señalando la región exocrina con el acino pancreático y la región endócrina con el islote de Langerhans.
- b. Representación gráfica de la célula del páncreas.

Tomado de: Salermo L. (2007). Blogspot Histología de Chuchito. <http://histologia-uaeh.blogspot.com/2011/09/practica-3-higado-preprandial-higado.html>

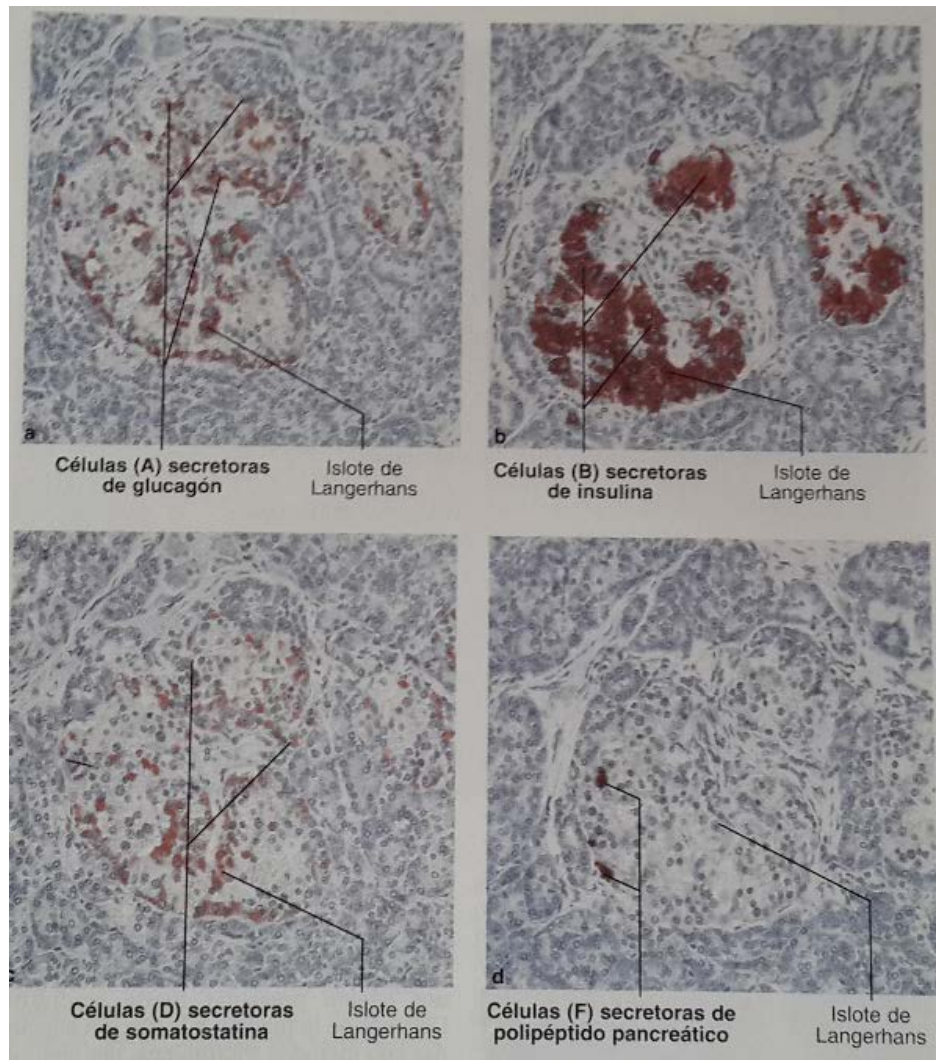
Consultado en Abril 2014

Las células endócrinas se acumulan en grupos pequeños denominados islotes de Langerhans, y estos se encuentran dispersos en todo el tejido exocrino, como se

observa en la figura 3; un islote puede estar compuesto por muy pocas células, pero en la mayoría de los casos se observa que están formados hasta por cientos de ellas, que se encuentran delimitadas en forma incompleta por una delgada capa de tejido conectivo reticular que se continúa hacia el interior del islote en escasa cantidad. En los cortes histológicos con tinciones especiales se observa células con aspecto regular y levemente eosinofílicas, también se observa que son más pequeñas que las células acinares ³⁷. Figura 3.

La secreción de insulina se da directamente en el páncreas, el cual se encuentra conformado por los islotes de Langerhans que componen la unidad anatómo – funcional del órgano en cuestión⁸. Gracias a los avances en microscopía electrónica y a las nuevas técnicas de tinciones se han podido describir cuatro tipos de células endócrinas dentro de los islotes humanos, las cuales se designan con letras mayúsculas según la denominación moderna y con letras del alfabeto griego según la denominación antigua, donde las células A (alfa) secretan glucagón y representa el 20% de las células, las células B (beta) son las encargadas de secretar insulina y representan el 70% de las células del islote, las células D (delta) secretan somatostatina y ocupan del 5 al 10% del islote, y las células F se encargan de secretar polipéptido pancreático y representan aproximadamente el 2% del total de las células del islote de Langerhans ³⁷. Figura 4.

FIGURA 4. FOTOMICROGRAFIAS DE CUATRO CORTES SERIADOS SUCESIVOS (A – D) A TRAVÉS DEL MISMO ISLOTE DE LANGERHANS EN UN PÁNCREAS HUMANO ³⁸.



- a.** Se determinó la presencia de células A (alfa) secretoras de glucagón mediante métodos de inmunohistoquímicos con anticuerpo contra glucagón. **b.** Se determinó la presencia de células B secretoras de insulina (mediante la aplicación de anticuerpos contra insulina) **c.** Se determinaron las células D secretoras de somatostatina (con anticuerpos contra somatostatina). **d.** Se determinaron las células F secretoras de polipéptido pancreático (anticuerpo contra polipéptido pancreático). En los cuatro cortes, las células productoras de hormonas se tiñeron de rojo parduzco mediante la reacción inmunohistoquímica y en el preparado se uso azul de metileno como coloración de contraste. Corte incluido en plástico epon. X135. (Cedido por J.P. Kroustrup)

Tomado de: Genneser, F. (2000). Histología sobre bases biomoleculares. Editorial médica Panamericana. Buenos Aires – Argentina. Págs.510 – 518.

Estas agrupaciones celulares están encargadas de la secreción endócrina del órgano, como ya se menciono antes, y por lo tanto del control de la glicemia. La masa endócrina apenas constituye un 1% del total del órgano, en donde el tipo celular predominante son las células beta pancreáticas (70%)^{8, 37}.

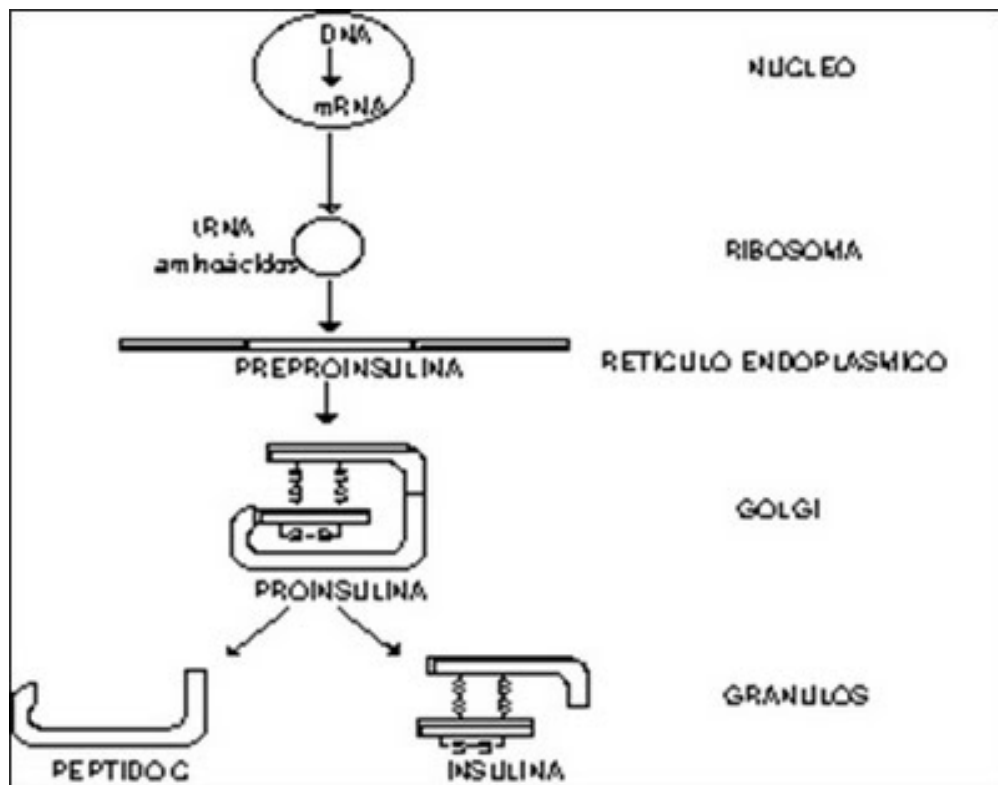
El control de la glucemia por parte del islote se debe directamente a la acción conjunta de las células alfa y beta. Mientras la célula beta libera insulina ante la presencia de glucosa, las células alfa liberan glucagón en casos de hipoglicemia. El resto de células generan una regulación paracrina al frenar a las células alfa y beta cuando sea requerido³⁰.

Para que exista una correcta producción y función de la insulina deben ocurrir varios pasos que van desde la síntesis de la misma, pasando por la regulación de su secreción y los efectos que produce a nivel sistémico³¹, los cuales resumiré a continuación:

Síntesis de Insulina: Se encuentra controlado por el gen localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Para que se produzca la síntesis de la hormona existen una serie de pasos que empiezan con la producción del péptido a ser sintetizado denominado pre – proinsulina, el cual dentro del retículo endoplasmático, posterior a una plegación da origen a la proinsulina, a esta se le estructura una membrana alrededor dentro del aparato de Golgi de modo que se forme un gránulo. Existen gran cantidad de enzimas proteolíticas que actúan sobre la pro – insulina generando cantidades equimolares de insulina y péptido C³¹. Figura 6. Los gránulos formados se dirigen

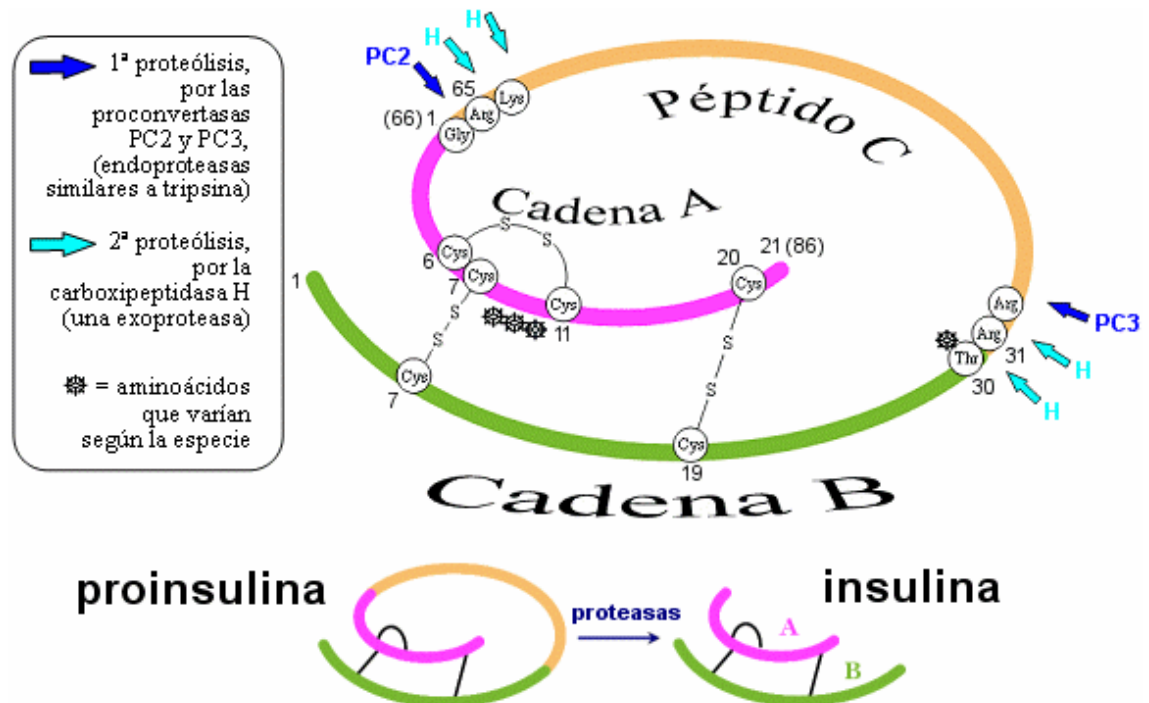
hacia la membrana plasmática mediante microtúbulos y se fusionan a esta para ser secretados por un proceso de exocitosis en donde se libera monómeros de insulina junto con péptido C. Figura 5.

FIGURA 5. SINTESIS DE INSULINA EN LA CÉLULA BETA DEL PANCREAS³⁹



Tomado de: Randal J. Kaufman, Ph.D.(2011). Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes. Center for Neuroscience, Aging, and Stem Cell Research, Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, CA. N Engl J Med 2011; 365:1931-1933

FIGURA 6. CONFIGURACIÓN DE LA INSULINA CON SU ACTIVACIÓN PROTEOLÍTICA ⁴⁰



Tomado de: Atom. (n.d). Síntesis de la Insulina.

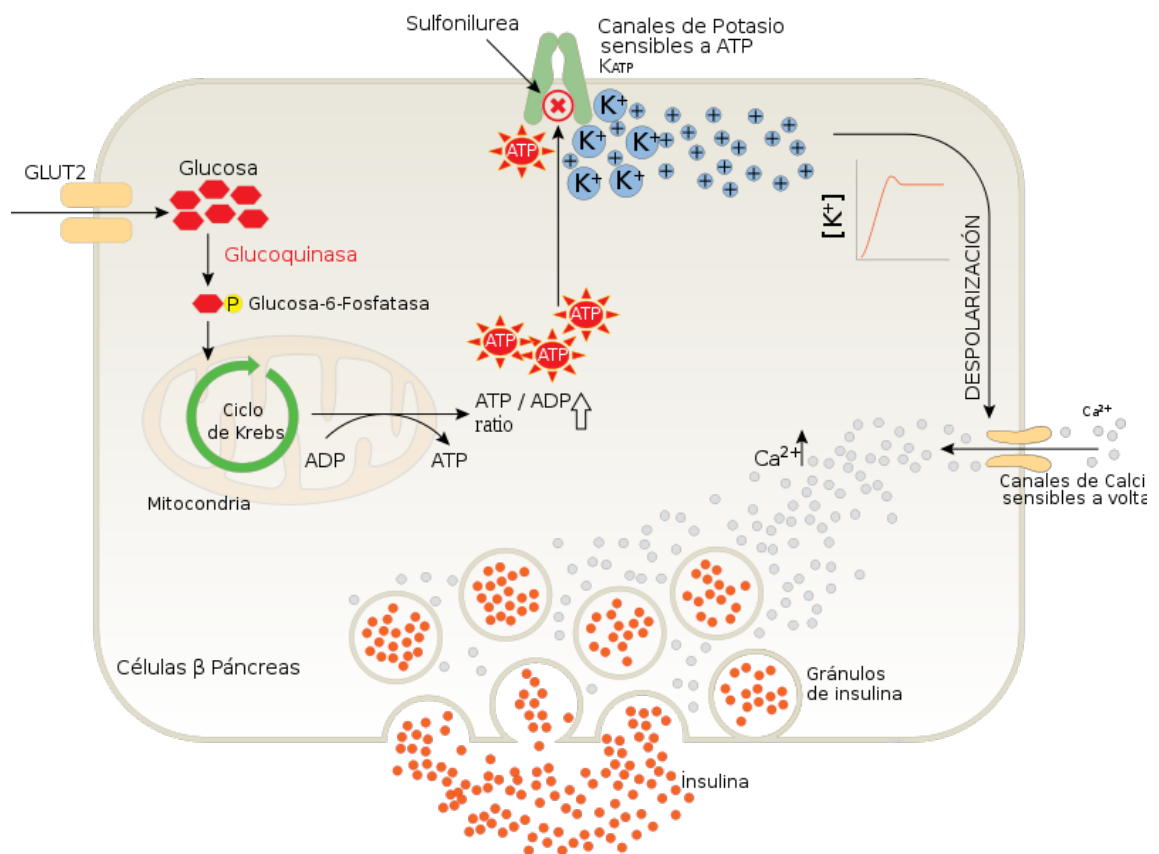
<http://insulinafisioanimaludec2011.blogspot.com/p/sintesis.html>, consultado en Abril 2014

Regulación de la secreción de insulina: Se encuentra controlada por la interacción de varios sustratos, por el sistema nervioso autónomo, hormonas y señales intercelulares ³¹. Cuadro 2.

Existen estímulos primarios que ayudan a su secreción como son la glucosa, aminoácidos: arginina y leucina, cetoácidos y ácidos grasos. Estos al ser metabolizados van a incrementar la concentración de ATP, inhibiendo los canales K – ATP sensibles y permitiendo un flujo de calcio hacia el citosol, el cual se une a una molécula llamada calmodulina, que interactúa con la proteincinasa C para promover el movimiento del citoesqueleto. Al mismo tiempo los agentes potenciadores como el glucagón, glucagón like peptide – 1 (GLP – 1), secretina, pancreoenzimina, péptido

inhibidor gástrico (GIP) y la acetilcolina van a estimular a la adenilciclase para que se incremente la concentración de AMP cíclico que a su vez activa proteinkinasa AMP dependientes para continuar con los procesos descritos para la liberación de la insulina³¹. Figura 7.

FIGURA 7. SECRECIÓN DE INSULINA EN LAS CÉLULAS BETA³⁴.



Tomado de: Anónimo. Trastornos metabólicos y Diabetes. (n.d).

<http://dc200.4shared.com/doc/q2-7C7OU/preview.html>. Consultado en Abril 2014.

En cuanto a los neurotransmisores tenemos a la adrenalina, noradrenalina y somatostatina que van a actuar como inhibidores, ejerciendo su efecto al modular el metabolismo del inositol en la membrana. Generan diacyl glicerol que se encarga de

regular la activación de las proterinkinasas. Este sistema es un importante modulador de la secreción de la insulina, donde el sistema parasimpático la estimula y el sistema simpático la inhibe. Se produce un efecto adrenérgico que es muy complejo puesto que la estimulación de los alfa – 2 receptores va a inhibir la secreción, mientras la estimulación crónica de los beta receptores va a incrementarla ³¹.

Las enterohormonas conocidas como incretinas, entre las cuales destaca el GLP – 1 y el GIP, son secretados por las células L del íleon y por las células K del yeyuno respectivamente, estas estimulan la secreción de insulina posterior a la ingesta alimenticia y se encuentra mediada por los niveles de la glicemia. Son importantes especialmente en las hiperglicemias post prandiales ³¹.

La interacción entre glucosa e insulina es capaz de mantener los niveles de glicemia dentro del margen fisiológico, ya que la célula beta es sensible a pequeños cambios de la glicemia, dando una respuesta inmediata con la secreción de insulina necesaria. En caso de que exista una mayor demanda por una elevación mantenida de la glucosa, su sensibilidad va a aumentar de igual forma y es capaz de estimular la replicación de las células beta, en condiciones normales. Estos efectos tienen una distinta secuencia temporal: en segundos responde a los cambios de glicemia, en minutos aumenta la sensibilidad y en semanas se adapta comenzando con el aumento de la masa celular ³¹.

La respuesta a los secretagogos es bifásica presentando una fase precoz y rápida que dura 1 minuto y una segunda y más tardía que va a ser menos intensa pero más sostenida. Figura 8. Se cree que la primera se da por la secreción de gránulos pre

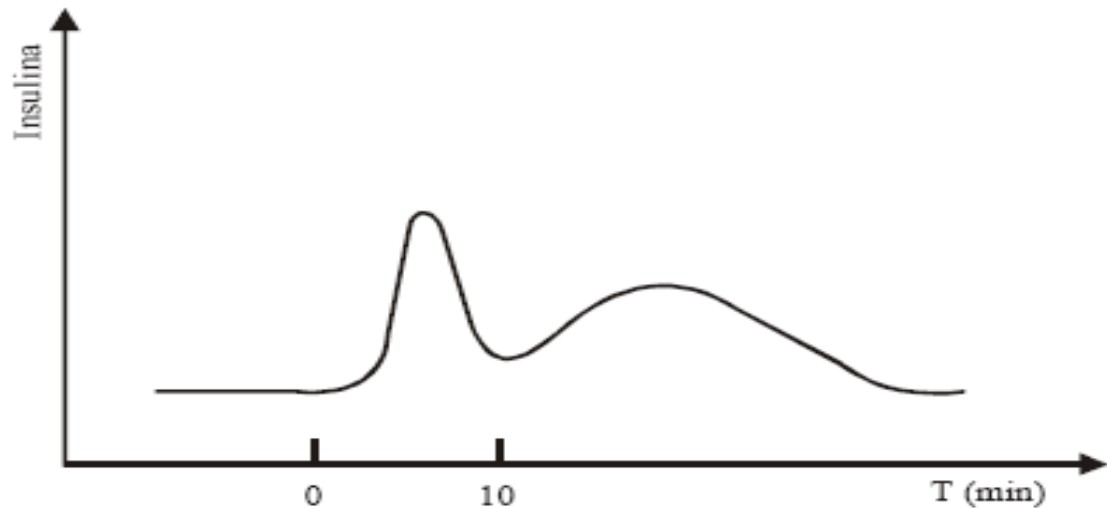
formados mientras la segunda se produce por biosíntesis del novo. Esta respuesta es indispensable para mantener la homeostasis de la glucosa ³¹.

CUADRO 2. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LAS HORMONAS PANCREÁTICAS ³¹.

	INSULINA	GLUCAGON	SOMATOSTATINA
Sustratos			
Glucosa (Hiperglicemia)	Aumenta (++)	Disminuye (+)	Aumenta (+)
Glucosa (Hipoglicemia)	Disminuye (+)	Aumenta (++)	
Aminoácidos	Aumenta (+)	Aumenta (+)	Aumenta (+)
Ácidos grasos libres	Aumenta (+)	Disminuye (+)	Aumenta (+)
Cuerpos cetónicos	Aumenta (+)		Aumenta (+)
Hormonas Intestinales (GLP – 1, GIP, Gastrina, Incretina, Colecistokinina, Secretina)	Aumenta (+)	Aumenta (+)	Aumenta (+)
S.N Autónomo			
N. Vago (acetilcolina)	Aumenta (+)	Aumenta (+)	Aumenta (+)
Simpático: Beta Adre	Aumenta (+)	Aumenta (+)	Aumenta (+)
Alfa Adre	Disminuye (+)	Aumenta (+)	Disminuye (+)
Hormonas Parácrinas			
Insulina		Disminuye (+)	
Glucagón	Aumenta (+)		Disminuye (+)
Somatostatina	Disminuye (+)	Disminuye (+)	

Tomado de: Howell S.L. (1991). Insulin Biosynthesis and Secretion. Edit Pickup, Garreth and Williams. BlackwellScientific Pub. Oxford. Pág. 72 – 83.

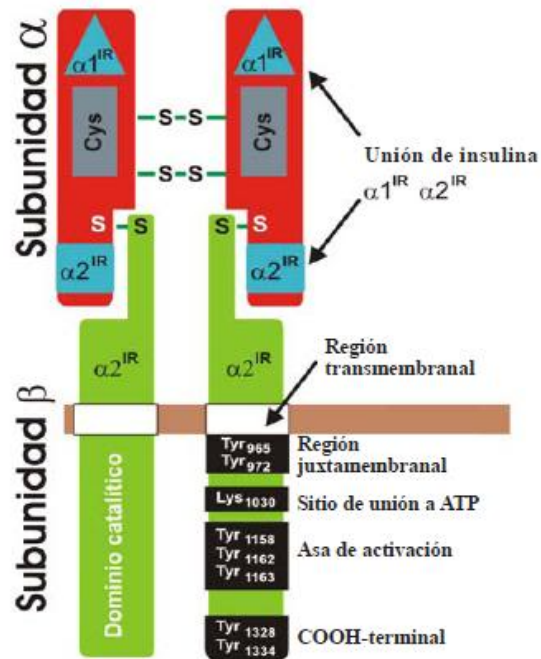
FIGURA 8. CURVA DE SECRECIÓN DE INSULINA ANTE EL ESTÍMULO⁴¹



Tomado de: Cruz Rodríguez C., Zuazo Silva J. (2001). Laboratorio clínico. Parte II: Química clínica. Capítulo 11. Exploración del metabolismo de los carbohidratos. Ecimed. Cuba

Receptores de Insulina: Para que exista una respuesta con acción biológica de la insulina, esta necesita tener una interacción directa con sus receptores específicos que están conformados por 4 unidades, 2 alfa que se encargan de reconocer a la insulina y 2 beta que se localizan dentro de la membrana. Figura 9. y transmiten el mensaje a los efectores intracelulares el número de receptores se contra regula negativamente por la concentración de insulina en sangre, y su afinidad por el sustrato puede disminuir por la acción de otras hormonas como catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, corticoides, estrógenos, progesterona y lactato placentario ³².

FIGURA 9. RECEPTOR DE INSULINA Y SUS COMPONENTES⁴²



Tomado de: Olivares, J. y Arellano, A. (2008). Bases Moleculares de las Acciones de la Insulina. Consultado en Abril del 2014

http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica/PDF/2008/01/f_Articulo2.pdf

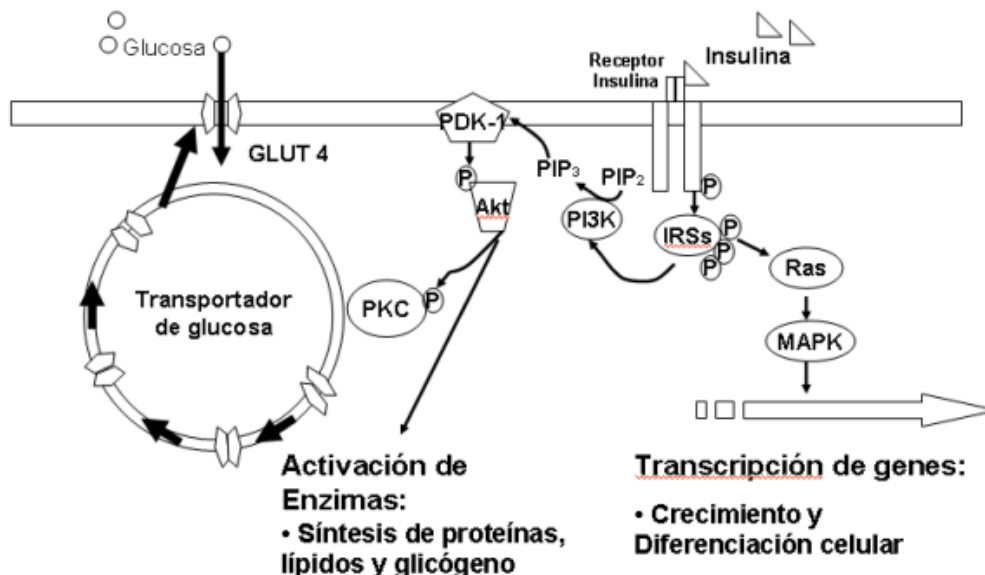
Es importante señalar que el efecto máximo de la insulina se puede mantener aún cuando existe una concentración menor al 10% de receptores ³².

La causa de la diabetes mellitus tipo 2 corresponde a una combinación de factores genéticos y ambientales que se traducen en la función anómala de la insulina en sus sitios de acción y la falla tanto de la secreción como en la acción de la insulina, para que esta falla ocurra debe haber un daño a nivel pancreático ya que la regulación de la glucemia por parte del islote depende principalmente de la función individual de las diferentes poblaciones celulares que lo integran y de la interacción parácrina entre éstas^{4, 38}.

Al existir obesidad se produce primariamente una resistencia a la insulina (RI), para compensar este estado la célula beta pancreática debe iniciar un proceso donde se produce como respuesta primaria un aumento de la masa celular, lo que conlleva a un aumento en la producción de insulina que se conoce como hiperinsulinismo, mecanismo por el cual el páncreas logra compensar la ya existente RI, logrando mantener los niveles de glucemia dentro de valores normales, sin embargo al mantenerse este proceso compensatorio la célula beta empieza a fallar y no puede mantener el estado de hiperinsulinismo, lo que conlleva a un déficit de la hormona con aparición de cuadros de hiperglucemias, al inicio post – prandiales y con el tiempo, incluso en ayunas con lo que se establece el cuadro de DM2 ²⁷.

El mecanismo de la RI esta mediado por el adipocito, el cual en condiciones normales se encarga de acumular ácidos grasos en forma de triglicéridos, pero además por medio de adipocinas se comunica con otros órganos. Cuando los adipocitos se saturan de ácido grasos, estos migran a otros órganos donde normalmente no se deben encontrar, los principales lugares son el hígado y el músculo esquelético, lo que ocasiona problemas metabólicos al ser este segundo el principal órgano blanco de la insulina ya que allí se deposita el 80% de la glucosa circulante ²⁷. Figura 10.

FIGURA 10. EFECTOS MOLECULARES DE LA INSULINA EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO ²⁷.



Tomado de: Castillo J. (n.d). Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).
Pág. 18 -21

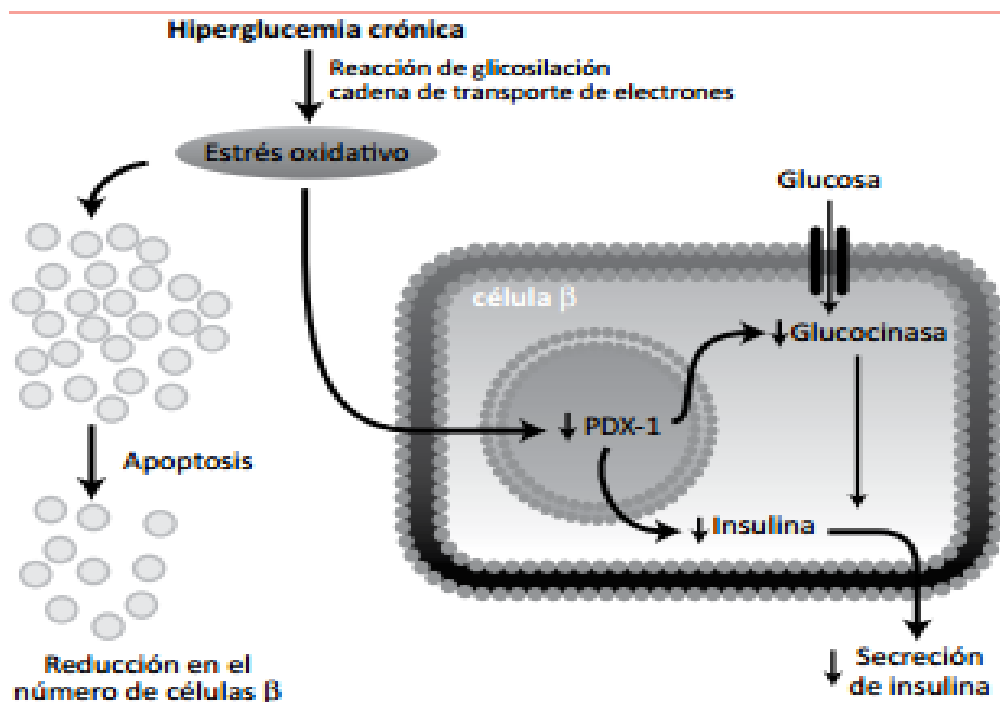
Al localizarse los ácidos grasos en los receptores de insulina presentes en el músculo esquelético, no se produce la fosforilación normal para el transporte de glucosa al interior de la célula (figura 10), sino que se activa la vía del diacilglicerol y la proteincinasa C, mecanismo por el cual los receptores IRS son utilizados, y ya no se encuentran disponibles para insulina, produciendo la RI ²⁷.

Para que exista el daño de la célula beta del páncreas, se produce un proceso de estrés oxidativo producido principalmente por la glicogenolisis y por la beta oxidación de los ácidos grasos libres, llevando a que no exista la producción adecuada de los factores de transcripción PDX – 1 que en situaciones normales ayudan a la reparación y regeneración de las células beta del páncreas; al inicio el daño se produce directamente por la lipotoxicidad producida por la presencia en circulación de los ácidos grasos libres provenientes de adipocitos resistentes, pero posteriormente

el daño se perpetúa por la glucotoxicidad directamente ²⁷ (figura 11), de igual manera, la edad es un factor importante en el funcionamiento de las células ya que a mayor edad existe predominio de la apoptosis sobre la replicación celular, lo que explica el aumento de la incidencia de esta enfermedad en edades avanzadas ²⁸.

También se debe mencionar que la RI es un estado que puede ser revertido con un adecuado control metabólico ²⁸, sin embargo, para que la RI ya se manifieste debe haber una pérdida de aproximadamente el 80% de la función de la células beta ²⁹.

FIGURA 11. EFECTO DEL ESTRÉS OXIDATIVO SOBRE EL NÚMERO Y LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA DEL PÁNCREAS ²⁸



Tomado de: Araya Q, V. (2012). Mecanismos Fisiopatológicos de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Revista Hospital Clínico Universidad de Chile Vol: 23. Pág: 191 - 196. Santiago de Chile, Chile.

Existe evidencia acerca de que el daño de la célula beta pancreática y la predisposición para desarrollar DM2, obesidad y RI se debe a una predisposición genética y de origen ambiental, es decir que no todos los pacientes que presenten RI llegaran a tener un cuadro de DM2^{27, 38}.

Las estimaciones para las bases genéticas de la variación fenotípica en la obesidad fluctúan de un 40% hasta el 70%. Los estudios familiares de segregación también muestran que el riesgo de por vida de desarrollar diabetes tipo 2 es del 40% en los descendientes de uno de los padres y de un 70% si ambos padres tienen la enfermedad³⁸.

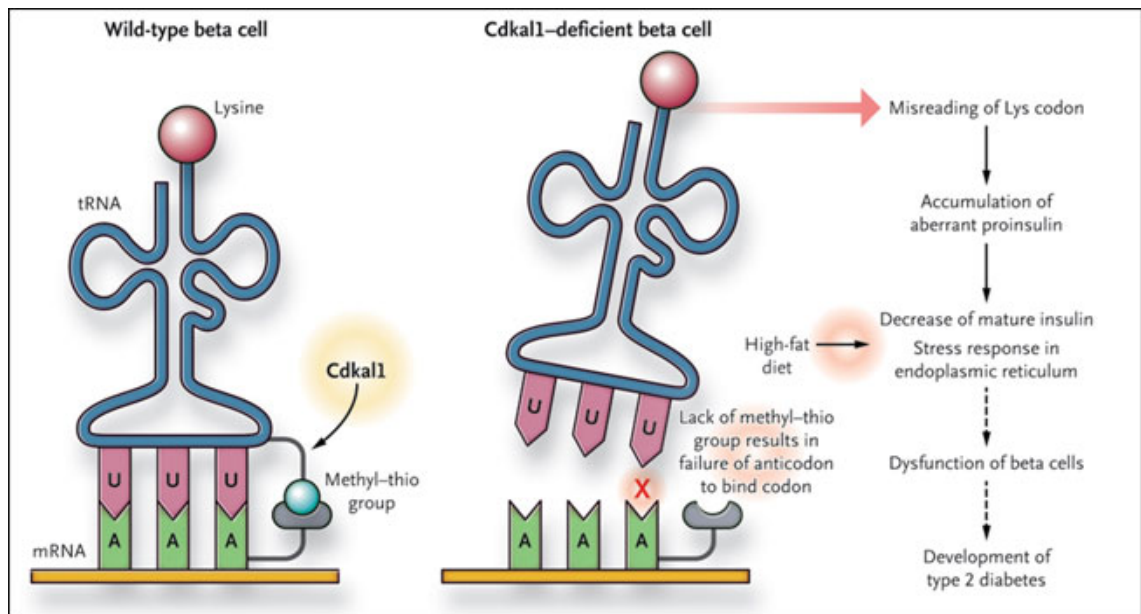
La variabilidad genética que causa la susceptibilidad a la diabetes era prácticamente desconocida hasta el advenimiento de los estudios de asociación genómica. En el año 2007, uno de estos análisis identificó relaciones entre la diabetes tipo 2 y seis loci cromosómicos diferentes. Posteriormente, se confirmaron estas asociaciones, pero además también se identificó una nueva asociación con la variante CDKAL. Estudios posteriores permitieron aumentar a 40 el número de loci implicados. Por desgracia, esta abundancia de lugares no ha mejorado nuestra comprensión de los mecanismos patológicos, en parte porque los estudios de asociación genómica a menudo implican a genes (o regiones no génicas) de función desconocida, como CDKAL³⁸.

Sin embargo se puede ver que en ocasiones, los descubrimientos en diferentes campos se unen para ofrecer nuevos marcos conceptuales que han podido mejorar nuestra comprensión de la diabetes. Un reciente ejemplo lo constituyen dos estudios realizados por Simon Arragain y colaboradores (J Biol Chem 2010; 285:28425-

28433) y Fan-Yan Wei y colegas (J Clin Invest 2011; 121:3598-3608), que ligaron a CDKAL1 con la traducción de proteínas y demostraron cómo esta relación puede ser clave para la diabetes tipo 2 ³⁸.

Es de nuestro conocimiento que algunos ARN de transferencia de bacterias y eucariotas presentaban una fracción específica conocida como el grupo metil-tio ms2t6, unido al residuo de adenosina que se encuentra junto al anticodón. La presencia de esta fracción es esencial para que exista una fiel traducción del ARN mensajero a proteína. El grupo de S. Arragain informó en su estudio que CDKAL1 correspondía a una enzima (un metiltiotransferasa) y que se añadía una mitad a los residuos de adenosina. En un ensayo más reciente, el grupo de Fan-Yan Wei concluyó que CDKAL1 se une a un ARN de transferencia específico (tRNA^{Lys} (UUU)) añadiendo un residuo de lisina durante la síntesis proteica. En otras palabras, CDKAL1 parece tener un efecto global en la producción de proteínas al garantizar la fiel traducción del codón AAA (que se encarga de codificar lisina) a través de la mediación de un evento altamente específico como es la modificación de un residuo de aminoácido específico de tRNA^{Lys}. Lo que hicieron los investigadores es silenciar a CDKAL1 en células beta de ratón y observaron una menor respuesta a la insulina cuando se inyectaba glucosa de forma intraperitoneal. Estos hechos se agravaron en ratones alimentados con una dieta alta en grasas ³⁸. Figura 12.

FIGURA 12. CAMBIO DEL ARN DE TRANSFERENCIA ³⁸

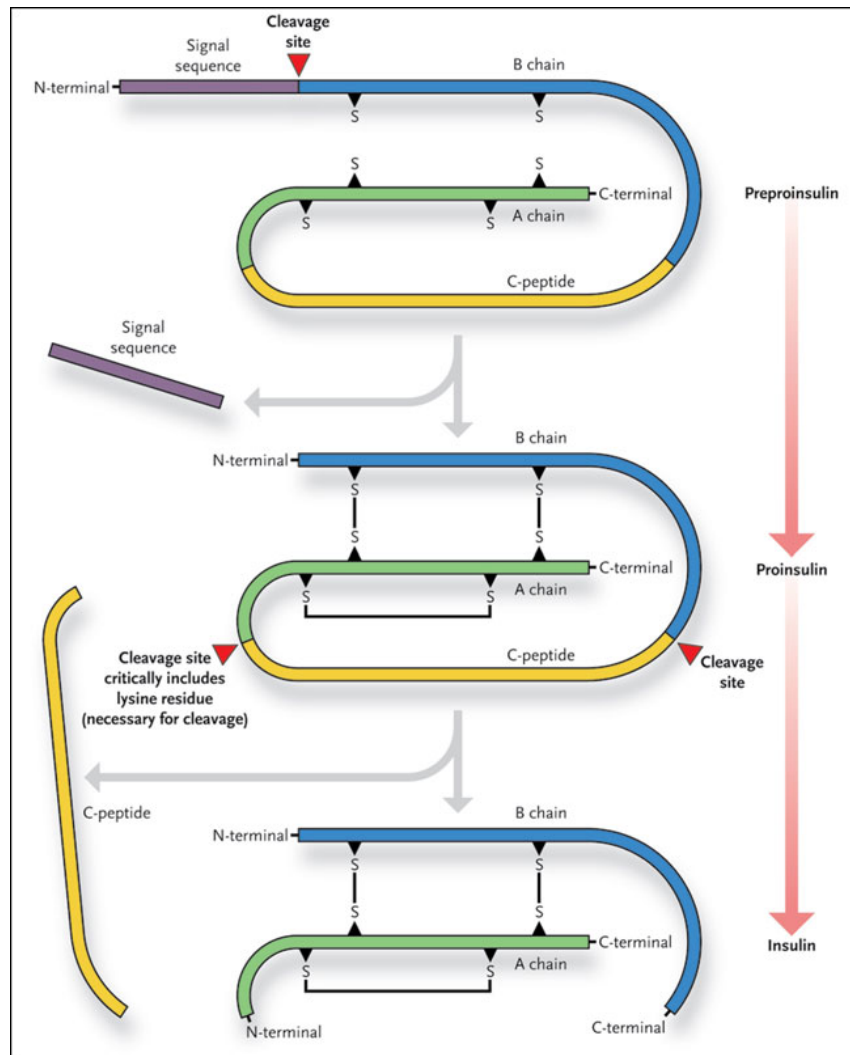


Tomado de: Randal J. Kaufman, Ph.D.(2011). Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes. Center for Neuroscience, Aging, and Stem Cell Research, Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, CA. N Engl J Med 2011; 365:1931-1933

Nos queda la incógnita de cómo este gen logra causar una respuesta débil en la insulina, una de las hipótesis que presentan es la aparente incapacidad de las células beta mutantes para procesar la proteína proinsulina en insulina. Los autores encontraron que la proinsulina en los mutantes tenía menor contenido de lisina que la proinsulina de las células normales. También determinaron que los niveles del péptido C fueron menores en los islotes y en el suero de los ratones mutantes. La vinculación de estas dos observaciones nace del hecho que la lisina constituye el punto de corte entre el péptido C y la cadena A de la insulina. Figura 6. Lo que demuestra que, una deficiencia de lisina en la proinsulina podría predecir el resultado

de una molécula que es resistente a la ruptura en la unión entre el péptido C y la cadena A.

FIGURA 13. SÍNTESIS DE LA CADENA DE INSULINA ³⁸



Tomado de: Randal J. Kaufman, Ph.D.(2011). Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes. Center for Neuroscience, Aging, and Stem Cell Research, Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, CA. N Engl J Med 2011; 365:1931-1933

Los autores de estas hipótesis insisten en la necesidad de comprender cómo la variante CDKAL1 puede causar susceptibilidad a que exista diabetes tipo 2. Varias de las preguntas podrían ser resueltas en futuros estudios. Mientras tanto los investigadores proponen que la falla de incorporar lisina es la que genera el mal plegamiento de la proinsulina e impide el procesamiento proteolítico³⁸.

A pesar de esta base genética para la aparición de la obesidad, IR, y diabetes, existen también otros factores epigenéticos que actúan incluso desde la vida intrauterina como son el retardo de crecimiento, o la diabetes gestacional²⁸.

Tanto la DM tipo 1 como la tipo 2 comparten como característica común la hiperglucemia, ya sea debido a una disminución y deterioro progresivo de la masa de células β en los islotes pancreáticos o a una disminución en la eficacia de los mecanismos de señalización⁵. Pero existen diferencias entre ellas que señalare a continuación:

En la DM1 las células beta se destruyen, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir alrededor de la pubertad, cuando ya la función pancreática se ha perdido en alto grado y la insulino terapia es la única línea de acción para la supervivencia del paciente¹⁴.

Sin embargo, existe una forma de DM1 que es de lenta instauración que inicialmente puede no requerir insulino terapia y tiende a presentarse en etapas tempranas de la vida adulta. A este grupo pertenecen aquellos grupos denominados por algunos autores como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). Recientemente se ha

reportado un tipo de diabetes 1 que requiere insulina en forma transitoria y no esta mediada por autoinmunidad¹⁴.

La etiología de la destrucción de las células beta es generalmente autoinmune pero existen casos de DM1 de origen idiopático, donde la mediación de los anticuerpos tales como anti – GAD65, anti células de islotes (ICA), antitirosina fosfatasa (IA – 2) y anti-insulina; su detección permite subdividir la DM1 en¹⁴:

- a. Autoinmune
- b. Idiopática

La DM2 se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se den los cuadros de hiperglucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios es el que predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Este tipo de diabetes se presenta generalmente en el adulto pero su frecuencia en niños y adolescentes obesos va en aumento¹⁴.

Desde el punto de vista fisiopatológico la DM2 se puede subdividir en:

- a. Predominantemente insulinoresistente con deficiencia relativa de insulina.
- b. Predominantemente con un defecto secretor de la insulina con o sin resistencia a la insulina ¹⁴.

En la DM2 existe una gran destrucción de entre 40 al 60% de células beta en el páncreas, mientras que en la DM1 por la respuesta inmune que existe el porcentaje de células beta del páncreas es de apenas el 2%⁹, sin embargo en la DM1 la pérdida de células se mantiene y llega a ser hasta del 10% por año, razón por la cual a larga data el paciente siempre termina con tratamiento insulínico. Así, en el estudio UKPDS⁶ (United Kingdom Prospective Diabetes Study) se puso de manifiesto que a los 5 – 10 años del diagnóstico la mayoría de los pacientes ya precisaba insulina para lograr un adecuado control metabólico⁶.

Cuando la capacidad para secretar insulina disminuye, se presenta la hiperglucemia, que puede propiciar la acumulación de radicales libres a través de la auto oxidación y de la glucosilación no enzimática de las proteínas^{7, 8}. Por tanto, la generación de radicales libres a partir de las citoquinas que se generan en el proceso autoinmune junto con la cronicidad de la enfermedad, hacen que el paciente diabético esté expuesto a un aumento del estrés oxidativo, ocasionando daños a biomoléculas como los lípidos, carbohidratos, proteínas, ácidos nucleicos y macromoléculas del tejido conectivo, interfiriendo de esta manera con la función celular⁹. Figura 11.

Se ha visto que la dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y el evitar el consumo de tabaco pueden prevenir la diabetes de tipo 2 o al menos retrasar su aparición en pacientes predispuestos².

Las guías de tratamiento de la ALAD publicadas en el 2006 refuerza algunos conceptos básicos en el tratamiento de la enfermedad como es la necesidad de un tratamiento integral dirigido a alcanzar metas en materia de control de glicemia, lípidos, presión arterial y peso, así como el cambio de los hábitos desfavorables

del estilo de vida, sin embargo estas metas se han tornado más estrictas ya que en la actualidad existen varios estudios que demuestran los beneficios que se obtienen con ellas, y sobre todo a nivel cardiovascular. Es por esto que en la actualidad se están proponiendo alternativas que ayudan a alcanzar de manera más rápida y efectiva las metas propuestas, entre las que encontramos el uso anticipado de combinaciones de antidiabéticos orales e insulino terapia basal en los casos requeridos¹⁴. Cuadro 3.

CUADRO 3. OBJETIVOS DE CONTROL DEL PACIENTE DIABÉTICO. ADA 2013^{17, 69}.

PARÁMETRO	OBJETIVO
Hemoglobina glucosilada (%)	< 7%
Glucemia basal y preprandial (mg/dL)	70 – 130
Glucemia posprandial (mg/dL)	< 180
Colesterol Total (mg/dL)	< 200
Colesterol LDL (mg/dL)	< 100
Colesterol HDL (mg/dL)	>40 hombres >50 mujeres
Triglicéridos (mg/dL)	< 150
Presión arterial (mmHg)	< 130/ 80
Consumo de Tabaco	No

Tomado de: 1. Mora Navarro G, Martín M, Moreno A, Jerez B, Puerto M, Cabral R. (n.d). Insulinización temprana como una herramienta eficaz para mejorar el control metabólico del paciente diabético. ¿Cuándo? ¿Cómo? ¿Con qué?. Madrid. 2. American Diabetes Association. (2012). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care; 35(Suppl 1):S3-86.

Según el Control Diseases Center (CDC) para el año 2011 en Estados Unidos existieron alrededor de 79,000,000 de pacientes con pre diabetes o baja tolerancia a carbohidratos de los cuales entre el 40 – 50% progresaran a una diabetes tipo 2¹³; también nos informan que los pacientes que se encuentran ubicados en terciles superiores están más próximos a producir una resistencia a la insulina, ellos ya han perdido entre el 70 y 80% de la función de sus células beta del

páncreas, por lo que es de suma importancia conservar la función del 20% restante para evitar complicaciones posteriores²; de igual manera el CDC calculó que para el año 2005, 20.8 millones de personas en los Estados Unidos (7% de la población), tenían diabetes ya instaurada ².

Varias proyecciones sobre la enfermedad muestran que la incidencia de la misma será de 360 millones de personas para el año 2030¹, de seguir creciendo como hasta ahora.

Al existir gran cantidad de pacientes que desconocen su condición, es muy importante conocer como realizar un diagnóstico rápido de la enfermedad para poder dar un tratamiento rápido y a tiempo que permita evitar las complicaciones que ya se han mencionado.

Las recomendaciones de las guías de diagnóstico y tratamiento para la diabetes publicadas en el 2013 por la ALAD, señalan que se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios para su diagnóstico⁴³:

1. Síntomas de diabetes más una glicemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200mg/dl. Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes deben incluir aumento en el apetito, poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.
2. Glucemia de ayuno medida en plasma venoso que se igual o mayor a 126mg/dl. Ayuno se define como un periodo sin ingesta calórica de por lo menos 8 horas.

3. Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor 200 mg/dl dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa.
4. Una A1c mayor o igual a 6.5%, empleando una metodología estandarizada y trazable al estándar National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

Para el diagnóstico en las personas asintomáticas es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se indican en los numerales 2 y 3. Si el nuevo resultado no aclara la presencia o no de diabetes mellitus, es necesario realizar controles periódicos hasta que se pueda dar un diagnóstico certero. Cuadro 4.

CUADRO 4. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DM O TRASTORNOS DE REGULACIÓN DE LA GLUCOSA⁴³.

		PREDIABETES	PREDIABETES	
	NORMAL	GLUCEMIA DE AYUNO ALTERADA (GAA)	INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (IGA)	DIABETES MELLITUS
Glucemia de ayuno	Menos 100 mg/dl	100 – 125 mg/dl	No aplica	Mayo o igual a 126 mg/dl
Glucemia 2 horas poscarga	Menos 140 mg/dl	No aplica	140 – 199 mg/dl	Mayor o igual 200 mg/dl
Hemoglobina glucosilada A1c	Menos de 5.7%	5.7 – 6.4%	5.7 – 6.4%	Mayor 6.5%

Con la excepción de los valores de A1c, todos representan puntos de corte para plasma o suero venoso. **Tomado de:** ALAD. (2013). Guías de la ALAD sobre Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013. Revista de la ALAD.

En cuanto al tratamiento de la diabetes consiste en dos partes que incluye el tratamiento no farmacológico y el farmacológico; ambos deben ir de la mano para poder tener un control adecuado de la glucosa y evitar las complicaciones futuras a las que suele llevar esta enfermedad.

El tratamiento siempre debe estar encaminado a descender los niveles de glicemia a valores próximos a la normalidad siempre que sea posible y siempre que el paciente lo soporte; lo que busca esta medida es⁴⁶:

1. Evitar descompensaciones agudas, cetoacidosis o síndrome hiperosmolar.
2. Aliviar los síntomas cardinales de la diabetes (poliuria /polidipsia / astenia / pérdida de peso con polifagia).
3. Minimizar el riesgo de desarrollo o progresión de complicaciones comunes entre pacientes diabéticos como son retinopatía, nefropatía y/o neuropatía diabética.
4. Evitar las hipoglucemias
5. Mejorar el perfil lipídico de los pacientes.
6. Disminuir la mortalidad⁴⁶.

Dentro de las medidas generales que se deben utilizar encontramos:

- Educación diabetológica: En muchos casos, conseguir niveles de glucemia óptimos requiere un programa de entrenamiento por parte del paciente en el control de su enfermedad, basado en determinaciones frecuentes de glucemia capilar, consejo nutricional, práctica regular de ejercicio, régimen de insulina adaptado a su estilo de vida en caso de necesitarlo, instrucción para prevenir y

tratar las hipoglucemias y evaluación periódica con el médico de los datos obtenidos⁴⁷. Es muy importante informar al paciente sobre todos los aspectos de la enfermedad para que se sientan incluidos en el tratamiento de la misma. Los temas que se recomiendan para hablar con el paciente se enumeran en el cuadro 5.

CUADRO 5. CONTENIDO DE UN PROGRAMA COMPLETO DE EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA⁴⁶

- Concepto de diabetes. Tipos
- Dieta y ejercicio físico.
- Fármacos orales
- Insulinas y técnicas de inyección
- Objetivos del tratamiento: hiperglucemia, hipoglucemia, Hb A1c
- Autocontrol
- Complicaciones de la diabetes
- Cuidado de los pies
- Cambios de horario. Viajes
- Aspectos sociales y laborales

Tomado de: Alfaro J., Simal A., Botella F. (2000). Tratamiento de la diabetes mellitus. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 24. España.

- Recomendaciones nutricionales: El tratamiento dietético es un pilar fundamental en el manejo de la DM y en muchas ocasiones es probablemente la única intervención necesaria. En general, la dieta debe ir orientada hacia la disminución y mantenimiento de un peso aceptable⁴⁸ y de unos niveles óptimos de glucosa, lípidos y tensión arterial. La proporción de nutrientes no será distinta a la recomendada en la población general, debiendo comer suficientes hidratos de carbono en cada comida y evitando los azúcares procesados. Se recomienda que el total de calorías consumidas a lo largo del día se repartan en 4 ó 5 comidas⁴⁶. En los pacientes en tratamiento con

insulina es importante que exista una regularidad tanto en los horarios como en la cantidad y composición de las comidas, y una sincronía adecuada entre éstas y la farmacocinética del tipo de insulina que se utilice, aunque en los diabéticos en tratamiento intensivo es posible una mayor flexibilidad⁴⁸. Es importante tener en cuenta que la dieta debe servir para prevenir y tratar hasta cierto punto las complicaciones agudas comunes como la hipoglucemia y de las complicaciones crónicas⁴⁶.

Las guías 2013 de la ALAD recomiendan como guía general que el plan de alimentación debe aportar de 800 a 1500 calorías/día para un hombre con IMC menor a 37 y en mujeres con IMC menor a 43; y de 1500 – 1800 calorías/días para pacientes con IMC superiores a esos valores. Para pacientes con ese tamaño corporal y requerimiento calórico, 1500 a 1800 calorías constituye una dieta hipocalórica (evidencia B)⁴³. También recomiendan que la pérdida inicial de peso debe ser de aproximadamente el 7% del peso corporal⁴³.

- Ejercicio: a pesar de que el ejercicio es un importante pilar en el tratamiento no farmacológico ya que ayuda a la disminución y mantenimiento del peso en los pacientes, este también puede, por lo que el paciente debe aprender a modificar su dieta y medicación oportunamente antes de realizarlo y después del mismo, teniendo en cuenta la intensidad y duración, así como su glucemia⁴⁶. Sin embargo es de gran importancia realizar ejercicio físico ya que aumenta la captación de glucosa por el músculo, incluso cuando no se disminuye el peso, ayudando a mejorar el control metabólico, y actúa también

sobre otros factores que llevan a riesgo de enfermedades cardiovasculares como son la hiperlipidemia y la hipertensión arterial⁴⁹.

Las guías de la ALAD 2013 recomiendan como evidencia tipo A que se realice al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico con una intensidad moderada, es decir que llegue al 60 o 70% de la frecuencia cardíaca máxima, en no menos de tres sesiones, y con un intervalo entre sesiones no inferior a 48 horas, de igual manera y con el mismo nivel de evidencia se recomienda que los pacientes con DM2 realicen ejercicio de resistencia al menos dos veces por semana⁴³.

El tratamiento farmacológico se encuentra encaminado a suplementar las medidas no farmacológicas en los pacientes que no han logrado alcanzar sus objetivos terapéuticos, la idea es llegar a un control adecuado de los niveles de glicemia, de modo que los pacientes puedan tener una vida normal y se eviten al máximo las complicaciones mencionadas.

Para el tratamiento farmacológico de la DM se dispone de insulina en sus diferentes presentaciones y antiadiabéticos orales⁴⁶.

Las guías 2013 de la ALAD indican que se debe iniciar tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico, simultáneamente con las modificaciones en el estilo de vida (recomendación B).

Estas guías aun indican que el inicio del tratamiento debe realizarse con ADOS en monoterapia y, a partir de esto se debe ir incrementando el número de dosis y medicamentos antes de iniciar el uso de insulina.

En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) se demostró que el control de la DM2 recién diagnosticada fue más efectivo cuando el manejo se inició con un fármaco en un manejo intensivo, que cuando se inició solo con manejo dietario conocido como manejo convencional. De igual manera este estudio demostró que la mayor disminución de la A1c se obtuvo con el uso de sulfonilúreas y o con insulina ultra lenta presentado una A1c de 7% vs 7.9% en el grupo control durante 10 años, y en ambos grupos se disminuyó la incidencia de complicaciones microvasculares⁶.

Sin embargo se ha visto que existen varias reacciones adversas a esta medicación como son las gastrointestinales, especialmente con metformina. De igual manera este medicamento se encuentra prohibido en los pacientes que presentan daño en su función renal. Otros medicamentos ADOS como los iDPP – 4 no pueden ser utilizados en pacientes con falla hepática severa⁴³.

Se ha visto que las sulfonilúreas, especialmente la glibenclamida, incrementan considerablemente el riesgo de hipoglucemia, y aumentan el peso al compararlas con metformina. A pesar que las nuevas moléculas de sulfonilúreas han demostrado efectos favorables sobre el sistema cardiovascular a nivel experimental, no se ha demostrado que esto se acompañe de reducción de eventos cardiovasculares en experimentos clínicos controlados⁴³.

El seguimiento a largo plazo de estudios de intervención que comparan el manejo intensivo de la diabetes con el manejo convencional (UKPDS y Steno2) han demostrado que la incidencia de complicaciones no se reduce en el grupo control al

optimizar el manejo y que el pronóstico sigue siendo mejor en el grupo tratado intensivamente desde un comienzo. Los estudios experimentales que han puesto a prueba esta hipótesis creen que esto se debe a la memoria metabólica y los cambios epigenéticos que se producen cuando la glucemia se mantiene elevada por un tiempo. Por lo tanto el control de la glucemia se debe lograr en el menor tiempo posible y hacer todo lo posible para mantenerlo en forma permanente. Se conoce que la monoterapia con metformina logra en general una reducción de la A1c de uno a uno y medio puntos porcentuales mientras que la terapia combinada de metformina con otro ADO puede bajarla dos o más puntos porcentuales, lo que significa que por cada 4 a 8 pacientes con A1c superior a 8% tratados con terapia combinada en vez de monoterapia, al menos uno o más alcanzará la meta de A1c menor a 7% en las primeras semanas o meses ^{6, 43}.

Cuando se utiliza inicialmente la combinación de metformina con glibenclamida, aumenta el peso y el riesgo de hipoglucemia se eleva considerablemente, al punto que el número necesario para causar una hipoglucemia iguala el NNT para alcanzar la meta de A1c. Lo mismo ocurre al combinar metformina con iDPP – 4 y adicionalmente se reduce significativamente la ganancia de peso ⁴³.

El control glucémico se mantiene hasta por dos años pero todavía se requieren estudios que evalúen el efecto a largo plazo ⁴³.

El tratamiento de la DM2 con insulina se enmarca en el contexto de la terapia de una enfermedad metabólica crónica con unas connotaciones muy concretas en el momento actual. Cuadro 6.

CUADRO 6. CRITERIOS DE INSULINIZACIÓN EN EL DEBUT DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2^{17,70}.

Criterios Mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemias basales $\geq 250 - 300$ mg/dL • Presencia de cetonemia / cetonuria • Embarazo
Criterios Menores (se insulinará al paciente si se presentan al menos dos de ellas)	<ul style="list-style-type: none"> • Clínica cardinal, pérdida de peso, poliuria, nicturia • Edad < 40 años • Familiar de primer grado con diabetes mellitus tipo 1 • Otra enfermedad endocrina autoinmune asociada

Tomado de: 1. Mora Navarro G, Martín M, Moreno A, Jerez B, Puerto M, Cabral R. (n.d). Insulinización temprana como una herramienta eficaz para mejorar el control metabólico del paciente diabético. ¿Cuándo? ¿Cómo? ¿Con qué?. Madrid. 2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.(2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care;32:193-203.

En las guías de la ALAD 2013 para tratamiento de diabetes encontramos que las recomendaciones para el inicio del uso de insulina como terapia basal de la diabetes son muy precisas.

Es recomendación de tipo A su uso en pacientes que tengan una A1c fuera de meta a pesar de tratamiento optimizado con cambio terapéutico en el estilo de vida y uno o más antidiabéticos orales⁴³.

Para la insulinización basal se recomienda en las guías que se puede utilizar insulina NPH o análogos de acción prolongada, ya que estas dan los mismos beneficios metabólicos que la NPH pero con menor riesgo de hipoglucemias severas o nocturnas. (Recomendación B)⁴³. Es importante tener en cuenta que cualquier insulina basal que se vaya a asociar a un fármaco oral se debe iniciar con una sola

dosis al día. En cuanto a la dosis que se recomienda para el inicio de terapia basal con insulina debe ser de 10 UI/día o 0.2 UI/kg/día, y debe titularse de acuerdo a la cifra de glucemia de ayuno. La frecuencia de contacto con el paciente debe ser alta, pues es un importante determinante del éxito de la terapia ⁴³.

Se ha visto que la terapia intensiva que incluye insulina reduce las complicaciones micro y macrovasculares, al compararla con la terapia convencional (evidencia 1b) en el UKPDS, el tratamiento que incluyó insulina redujo 12% de las complicaciones microvasculares, de estas el 23 al 33% fue nefropatía diabética, el 17 a 21% de retinopatía y el 16% de enfermedad cardiovascular, según los datos publicados a 10 años ^{6, 50}.

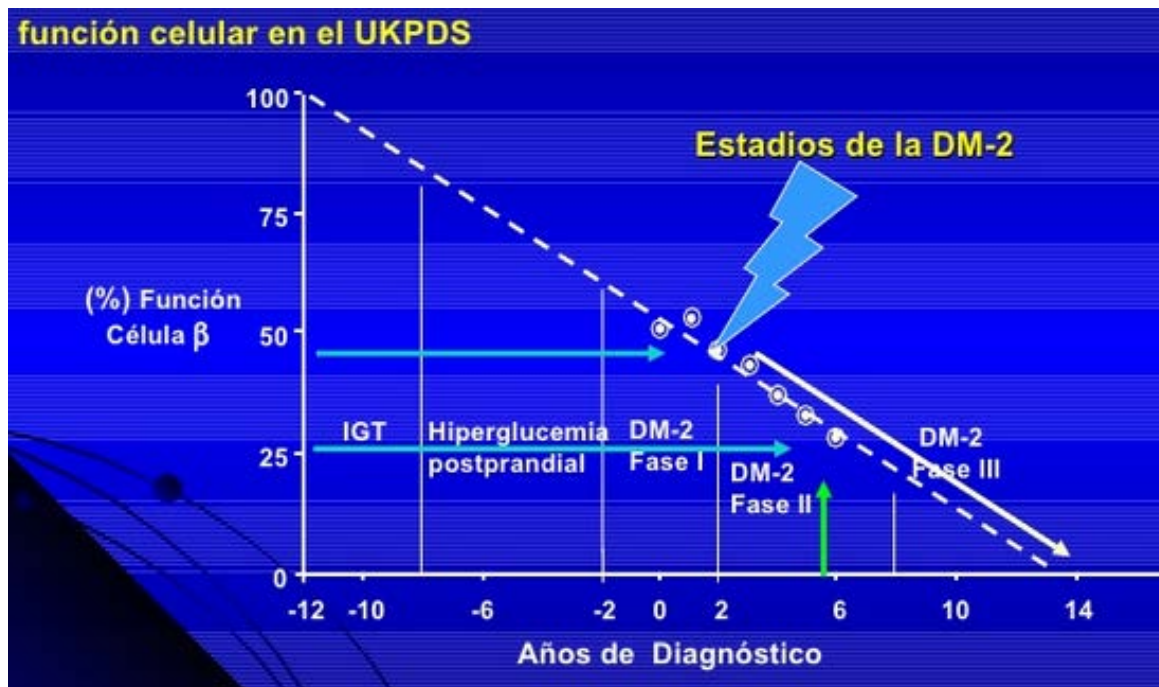
Queda clara la recomendación de que se debe explicar al paciente desde un principio que el uso de insulina es una opción para él desde el mismo momento del diagnóstico y que su uso será necesario con la evolución de la enfermedad ⁵⁰.

El estudio 4T (Treating to Target in Type 2 Diabetes) evaluó la eficacia y seguridad a 3 años de tres esquemas diferentes para la intensificación del tratamiento en pacientes con DM2 que no alcanzaban metas con antidiabéticos orales: aquí se añadió una insulina basal una vez al día, adición de insulina prandial tres veces al día o adición de una insulina premezclada dos veces al día. Si bien los esquemas de insulina basal, premezcla o prandial redujeron la A1c en niveles estadísticamente similares, los regímenes de insulina basal o premezcla produjeron menos ganancia de peso, y el esquema de insulina basal produjo significativamente menos hipoglucemia que los otros dos regímenes ⁴³.

La diabetes mellitus tipo 2 implica un deterioro progresivo de las células beta, motivo por el cual la mayoría de los pacientes con DM2 precisa terapia con insulina, en monoterapia o en combinación con agentes orales. Algunos estudios recientes (UKPDS, GRADES, DCCT) han demostrado que un tratamiento precoz con insulina no sólo mejora el control glucémico y reduce la aparición de complicaciones sino que también puede prevenir o retrasar la pérdida progresiva de la función de las células beta y posiblemente conducir a una remisión de la diabetes¹⁸.

Es de suma importancia tener en cuenta lo establecido por el estudio UKPDS, el cual señala que al momento del diagnóstico los pacientes con DM2 ya han perdido aproximadamente la mitad de su capacidad secretora de insulina, y seguirá disminuyendo aún después de iniciado un tratamiento antidiabético; este estudio demostró que a los 9 años de seguimiento solo el 8% de los pacientes logró controlar su estado con tratamiento dietético y monoterapia; en el grupo que fue tratado con sulfonilureas o metformina, el 45% de los pacientes requirió el uso de dos o más drogas para un control correcto de la glicemia. Del total del estudio, el 30% de los participantes que utilizó insulina desde un inicio, pero el 50% de todos los pacientes terminó usándola de igual manera a los 5 años de seguimiento^{6, 51}. Figura 14.

FIGURA 14. DECLINACIÓN PROGRESIVA DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA B. FUNCIÓN CELULAR SEGÚN EL UKPDS ^{6,71}.



Tomado de: Levobitz. (1999). Diabetes Review.

El estudio FINE (First Basal Insulin Evaluation), una evaluación observacional prospectiva del uso de insulinas basales en Asia, señaló que desde el momento en que existe la indicación hasta el momento en que se inicia la terapia con insulina basal, transcurrieron en promedio 9 años, lo cual refleja un grado inaceptable de inercia clínica ⁴³.

Las recomendaciones para el manejo de la diabetes en adultos y niños del National Glycohemoglobin Standardization Program del 2014 señalan que debido a la naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2, la mayoría de estos pacientes finalmente van a requerir el tratamiento con insulina ⁵⁵.

La DM2 es una enfermedad que a larga data presenta grandes co – morbilidades que llevan a la producción de complicaciones microvasculares que, según la evidencia , pueden ser reducidas por la terapia con insulina al ser la más eficaz en su prevención al tener un adecuado control glucémico¹⁷. Cuadro 7.

CUADRO 7. REDUCCIÓN DEL RIESGO MICROVASCULAR CON TERAPA TEMPRANA DE INSULINA^{72,73}

COMPLICACION	REDUCCION EN RIESGO CON 2% REDUCCION DE Hb A1C	
	DCCT	KUMAMOTO
Retinopatía	63%	69%
Nefropatía	54%*	70%**
Neuropatía	60%	Mejoría significativa

*Albuminuria >300 mg / 24h

**Empeoramiento de albuminuria >300/24h

Tomado de: 1. No Authors listed.(1993). DCCT Revision Group. N Engl J Med; 329: 977 – 986.2. Ohkubo Y, et al. (1995). Diabetes Res Clin; 28: 103 – 117.

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1994) evaluó la insulino terapia convencional con una o dos inyecciones al día vs una terapia intensificada que incluye de tres a cuatro inyecciones al día uso de bomba de insulina y demostró que con el segundo tratamiento disminuyó la retinopatía en un 63%, nefropatía en un 45% y neuropatía en 60%. Sin embargo este tratamiento intensificado presentó cuadros de hipoglucemias como el efecto adverso más frecuente a pesar de que la evidencia demuestra que este tratamiento logra alcanzar una glicemia cercana al nivel de los no diabéticos, además disminuye el desarrollo y la progresión de todas las complicaciones específicas de la diabetes mellitus en un 76%⁵¹.

“Hay que evitar introducir la insulina cuando los agentes orales han dejado de ser eficaces por completo, la enfermedad está descontrolada y las complicaciones ya han aparecido”, según asegura el Prof. Bolli. A su juicio, “el médico debe introducir la insulina cuando la medicación oral aún tiene eficacia terapéutica, combinando ambas durante un tiempo. El momento idóneo para introducirla debe estimarlo con el dato de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Recurrir a la insulina en etapas tempranas de la enfermedad, complementando el tratamiento con antidiabéticos orales, permitirá alcanzar y sostener el objetivo de mantener la HbA1c por debajo del 7% reduciendo de este modo la aparición de complicaciones”¹⁷, agregó el médico. El estudio UKPDS estipula que la terapia con insulina debe iniciarse en el momento que la glucemia supera el valor de los 6 mmol/l de modo que el tratamiento ayude a preservar las células beta del páncreas. El DCCT nos comenta basado en la evidencia que el tratamiento intensificado es más específico cuando se implementa en forma temprana en el curso de la enfermedad; también señala que si la intervención se posterga las complicaciones son más difíciles de retardar⁵¹.

Las creencias sobre el uso de insulina se han mantenido durante años, sosteniendo la idea de que este medicamento es la última opción terapéutica y que su uso esta reversado para cuando los ADO han fallado, para estadíos finales de la enfermedad, situaciones especiales como hospitalización o frente a la instauración de complicaciones. Los estudios actuales y la evidencia que muestran se encuentran encaminadas hacia una nueva recomendación donde se discute el valor positivo de una insulinización temprana, que puede darse incluso antes de que se provoque la insulinoopenia severa, se cree que el uso de insulina externa permitirá poner en reposo

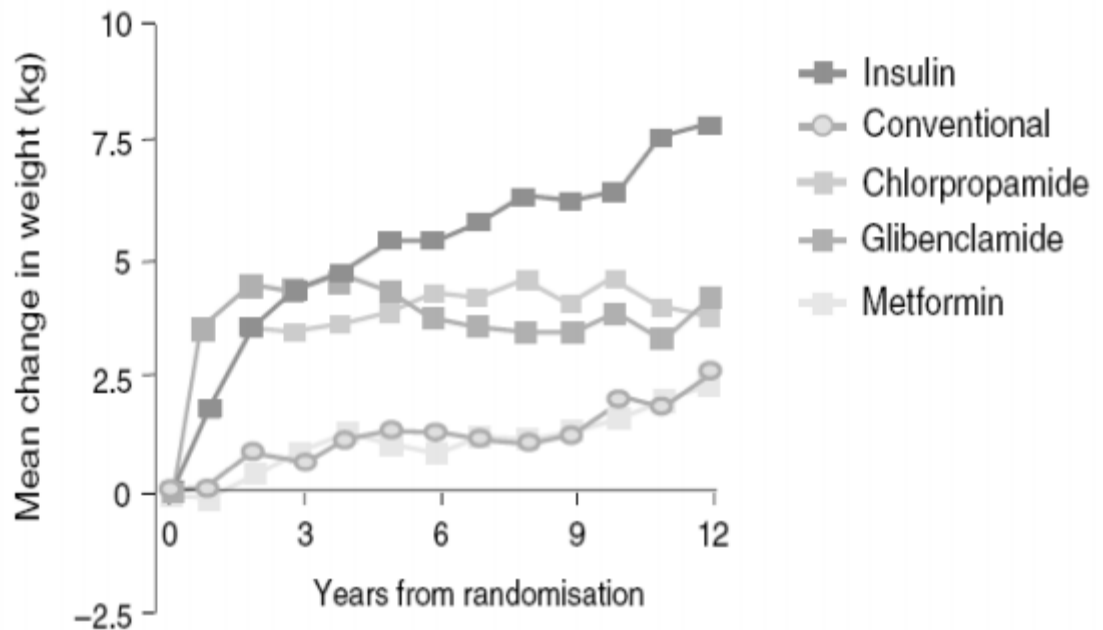
a la célula beta que se encuentra glucointoxicada, lo que ayudaría a postergar su agotamiento definitivo ⁵¹.

Varios estudios in vitro han demostrado que la hiperglucemia crónica aumenta el stress oxidativo dentro de la célula, con lo que disminuye la expresión del gen de insulina en la glucotoxicidad produciendo el daño de la célula beta del páncreas, estos efectos son reversibles con el restablecimiento de las condiciones de euglucemia lo que lleva a que exista una mayor recuperación de la función de la célula beta con períodos más cortos de exposición a la hipoglucemia. Es decir que estos estudios han demostrado que existe una mejora en la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta después de la corrección de la hiperglucemia con la terapia con insulina exógena ⁵¹.

Entre las barreras que existen actualmente para el uso temprano del tratamiento con insulina encontramos como principal el miedo de los pacientes al uso de la medicación y a su forma de administración por ser dolorosa y molesta, al igual que la ganancia de peso que puede darse con esta. Figura 15.

FIGURA 15. GANANCIA DE PESO Y TRATAMIENTO ANTIADIABETICO

6



Tomado de: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [no authors listed].

Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes.

Lancet: 352:837-53.

Las recomendaciones para el inicio de su uso en la actualidad son muy específicas, así pues según la American Diabetes Association (ADA) recomienda el uso de insulina basal como agente de segunda línea si los valores de A1c es mayor al 7% después de monoterapia con metformina. La International Diabetes Federation (IDF) recomienda el tratamiento con insulina cuando el cambio del estilo de vida y la terapia con ADO son incapaces de mantener los niveles de glucosa adecuados. En cambio la Asociación Canadiense de Diabetes recomienda el uso de insulina como agente de primera línea cuando: los valores de A1c es mayor al 9%, cuando la

diabetes es de diagnóstico reciente o cuando existe una hiperglucemia sintomática con descompensación metabólica; y la recomienda como tratamiento de segunda línea únicamente cuando la A1c no llega a los niveles de objetivo ^{51, 52, 53, 54}.

El artículo titulado insulinización temprana para prevenir la progresión de la diabetes toma varios estudios clínicos que se han realizado a lo largo de los años donde se habla sobre el uso temprano de la insulina como tratamiento para prevenir la progresión del daño de la célula beta del páncreas; este estudio enfatiza el avance paso a paso que han tenido estos estudios y como han ido avanzando en tamaño desde pequeños estudios clínicos hasta los grandes ensayos clínicos que conocemos hoy en día ⁵⁷. Está demostrado que la corrección de la hiperglucemia con insulina aumenta la sensibilidad periférica y mejora la función residual de la célula beta ⁵⁶.

La hipótesis de que la célula beta se puede proteger con el uso temprano de terapia con insulina ha existido hace varios años, iniciando su estudio con pequeños ensayos clínicos no controlados y ha ido progresando hasta realizarse estudios clínicos controlados aleatorizados al respecto. Cuadro 8.

CUADRO 8. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASE, INTERVENCIONES Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE INSULINIZACIÓN TEMPRANA ⁵⁷.

Ref.	N pacientes / +- población asiática	Media de glucosa en ayunas (mg/dL) y/o HbA1c al inicio (%)	Intervención	Duración de la Intervención	% de relación entre el logro del control glucémico y días para el control glucémico	% o relación de respuesta a los 12 meses

Estudios no controlados, tratamiento intensivo en pequeños grupos de pacientes severamente hipoglucémicos						
Ilkova et al, 1997 (58)	13/-	218 mg/dL, 11%	CSII	2 semanas	12 de 13	6 de 13
Park et al., 2003 (59)	91/+	13.2%	CSII	2 - 8 semanas	34%	31%
Ryan et al., 2004 (60)	16/-	239 mg/dL, 11.8%	Bolo basal	2 - 3 semanas	16 / 16 dentro 2 a 3 semanas	7 de 16
Li et al., 2004 (61)	138/+	245 mg/dL, 10.1%	CSII	2 semanas	126/138 dentro 6.3 +/- 3.9 días	47% de 68 pacientes que fueron seguidos
Estudios controlados de tratamiento de insulina intensivo en grupos de pacientes severamente hipoglucémicos						
Chan et al., 2008 (62)	44 (30 analizados)/+	11.9 vs. 11.3%	Terapia intensiva con insulina	10 - 14 días. 25 con insulina continua por 6 meses y 19 continuaron con ADO (metformina +/- glicazida). Solo 30 alcanzaron HbA1c menor a 7% de los analizados	a los 6 meses, HbA1c menos del 7% se alcanzo en 22/25 de los pacientes del grupo tratado con insulina, 8% 19 de los tratados con ADO	NA
Weng et al., 2008 (63)	382/+	11.2 +/- 3.1%; CSII 9.8 +/- 2.3%, MDI 9.7 +/- 2.3%, ADO 9.5 +/- 2.5%	CSII vs. MDI vs. Oral	2 semanas después se alcanza normoglicemia	CSII 97.1% en 4.0 +/- 2.5 días, MDI 95.2% en 5.6 +/- 3.8 días, y ADO 83.5% en 9.3 +/- 5.3 días	CSII 51.1%, MDI 44.9%, ADO 26.7%; P = 0.0012
Estudios controlados con terapia de insulina no intensiva en pacientes severamente hipoglucémicos						
Lingvay et al., 2009 (64)	58/-	Después de un tratamiento de 3 meses con insulina + metformina 6.0 +/- 0.5 vs. 5.9 +/- 0.5% en grupos randomizados con insulina vs. Oral	Después de 3 meses de tratamiento con insulina + metformina: insulina con metformina vs. Metformina + pioglitazona gliburida	83% de los pacientes en el grupo de insulina y 72% de los pacientes en el grupo de oral completaron el estudio de 3 años	NA	Dentro de los que completaron, HbA1c 6.1 +/- 0.6 vs. 6.0 +/- 0.8% en insulina vs. Grupo tratado con vía oral

Mu et al., 2012 (65)	129/+	13.30 +/- 2.1 vs. 13.49 +/- 2.2% en ADO + insulina vs. ADO	Insulina glargina y ADO vs. ADO	3 meses después se alcanzo normoglicemia	98.3% entre 10.4 +/- 2.5 días vs. 95.7% entre 12.4 +/- 3.4 días en insulina + ADO vs. ADO	Controles de glicemia controladas sin necesidad de tratamiento más avanzado: insulina + ADO 37.9% vs. ADO 20.9%
Tratamiento temprano con insulina en pacientes relativamente bien controlados						
Alvarsson et al., 2003 (66)	39/-	6.9 +/- 0.2 vs. 7.3 +/- 0.4% en insulina vs. Glibenclamida	Insulina premezclada vs. Glibenclamida	2 años	NA	Al año, glucagón y Péptido C incremento en pacientes tratados con insulina y disminuyo en pacientes con glibenclamida.
ORIGIN, 2012 (67)	12,537/-	124 mg/dL (IQR 108 - 148), 6.4% (IQR 5.8 - 7.2)	Insulina glargina vs. Estándar de cuidado		NA	NA

Tomado de: Itamar R., Ofri M., (2013). Early Insulinization to Prevent Diabetes Progression. DIABETES CARE, VOLUME 36, SUPPLEMENT 2, AUGUST 2013

El mayor desafío que se encuentra en cuanto a la insulinización temprana es el poder definir cuáles son los pacientes que responderían mejor a una terapia temprana con insulina, pero al mismo tiempo es muy reconfortante poder lograrlo⁵⁷. En una revisión reciente de Retnakaran and Zinman (2012) se dividen los factores de probabilidad para poder mantener una euglicemia prolongada posterior al tratamiento con insulina, en tres categorías: factores al inicio, durante el tratamiento con insulina, y justo después del tratamiento con insulina⁶⁸. Al inicio, algunos de los factores que pueden predecir una mejor respuesta son un mejor control glicémico, mayor IMC e insulino resistencia, y duración corta de la diabetes. Durante el tratamiento se

encontró como factores el alcanzar más rápidamente el control de la glucosa, y un requerimiento más bajo de dosis de insulina exógena. Durante el periodo de post tratamiento con insulina se vio un control más rápido y mejor de la glicemia, acompañado de mejoría de la función de la célula beta pancreática, lo cual se asocio a altas tasas de remisión. La actitud de los pacientes durante la enfermedad fue otro de los aspectos que se encontró relacionado a las tasas de respuesta a la insulinización temprana, demostrando que la educación sobre la enfermedad es uno de los pilares fundamentales que se debe tener en cuenta al inicio del tratamiento y que el médico debe mantener durante toda la terapia, incluso para mantener el estado de remisión de los pacientes ^{57, 68}.

Cuando se inicia la terapia con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la idea que se tiene en mente es la preservación de la función de la célula beta pancreática, en la actualidad los niveles de evidencia que apoyan esta hipótesis son bastante altos. En cuanto al subgrupo de pacientes que presentan una hiperglicemia sintomática severa, existe fuerte evidencia, además de las guías de tratamiento de la ADA, IDF, European Association for the Study of Diabetes, American Association of Clinical Endocrinologists, Canadian y National Institute for Health and Care Excellence, apoyan el inicio de un tratamiento a corto plazo con insulina en estos pacientes. Está demostrado que la terapia con insulina es una forma efectiva de retroceder a corto plazo la glucotoxicidad y lipotoxicidad que produce el daño pancreático en pacientes diabéticos y además se ha demostrado que a mediano plazo, su uso, ayuda a que exista una preservación de la célula beta del páncreas ⁵⁷.

En cuanto a la preocupación de los pacientes por el aumento del peso, ha quedado demostrado que el uso a corto plazo de insulina no produce una ganancia de peso y presenta menor incidencia de hipoglicemias. Sin embargo la mayoría de estudios aún recomiendan que se investigue más sobre su uso como terapia inicial y de base, especialmente en los casos en que se quiera utilizar la terapia con insulina a largo plazo ⁵⁷. Sin embargo el estudio ORIGIN (2012) ha demostrado que la terapia temprana con insulina, especialmente glargina es tanto segura como factible, aunque aún quedan los pros y contras de la terapia que discutir. Entre los beneficios encontrados en el estudio tenemos: 1. La terapia temprana con insulina puede alcanzar glucemias cercanas a la normalidad, 2. El logro de las metas propuestas, especialmente con pacientes con diabetes recién instaurada, es relativamente fácil y se pueden mantener por muchos años, 3. El tratamiento temprano con insulina es seguro con respecto a enfermedades cardiovasculares y génesis de tumores. En cuanto a los inconvenientes encontrados en los pacientes sometidos a la insulinización temprana reportan: 1. Ganancia de peso, que a pesar de ser mínimo aún no se conocen sus consecuencias a futuro, 2. Riesgo elevado de hipoglicemia, y 3. Preferencia de los pacientes hacia otros tratamientos ⁶⁷.

Después de lo expuesto queda la duda de quiénes son realmente son los pacientes aptos para insulinización temprana, de acuerdo a lo revisado en los artículos mencionados podemos decir que principalmente se debe utilizar en pacientes con riesgo alto de hiperglicemias que no se logran controlar, otro grupo adecuado pueden ser los pacientes que presentan un aumento en las glucemias post prandiales. Otro grupo que se vería beneficiado son los pacientes de bajo peso con diabetes mellitus

tipo 2, ya que en ellos no existe el riesgo del aumento de peso y generalmente presentan insulino deficiencia. Por último se considera como buen candidato para la insulinización temprana a los pacientes obesos con diabetes tipo 2, se recomienda el uso de insulina combinada con análogos GLP – 1 o en los pacientes que utilizando un análogo GLP – 1 presentan glucosas en ayunas altas ⁵⁷.

El estudio de Tratamiento con insulinización temprana en pacientes con DM2 (2009), concluye que el tratamiento precoz, intensivo y transitorio con insulina proporciona al paciente un rápido control metabólico, con mínima ganancia de peso y bajo riesgo de producir hipoglucemias, además de que este tratamiento ayuda a restituir la secreción fisiológica de insulina por la conservación de la célula beta que ya se indicó. La recomendación que nos da el estudio es que posterior a la terapia con insulina se mantenga un tratamiento que ayude a mantener la euglicemia del paciente; lo que se puede lograr con el uso de metformina o incretinas; además indica claramente que el tratamiento a largo plazo con insulina debe reservarse únicamente para los pacientes donde ya no existe una adecuada función de la célula beta ⁷⁴.

En cuanto al tiempo de uso del medicamento en el tratamiento temprano y transitorio, la evidencia indica que los controles glucémicos adecuados se logran dentro de los 3 primeros meses de uso de la medicación, a pesar de existen estudios que se han extendido hasta nueve años posteriores al inicio del tratamiento, se ha señalado que el beneficio se da mayormente en los 3 primeros meses de uso, para después mantener las glucemias con medicamentos orales, entre los recomendados metformina o cualquier otro tipo de incretina ^{6, 57, 74}.

Lo que queda posterior a dar el tratamiento es saber la respuesta que ha tenido el paciente, principalmente lo veremos reflejado en el control de la glucemia y en el porcentaje de la hemoglobina glicosilada, parámetros que nos ayudaran a saber si las complicaciones futuras se han controlado con el tratamiento dado, pero para saber cómo se encuentra la función pancreática el único marcador preciso y fácil de realizar que podemos medir es el péptido conectivo o péptido C.

El péptido C es un polipéptido de 3600 Da y 31 aminoácidos que se sintetiza en las células β de los islotes pancreáticos a partir del precursor proinsulina.

En humanos, no se conoce ninguna función metabólica desempeñada por el péptido C, ni tampoco se han identificado receptores específicos para el mismo en el cuerpo. Esta falta de actividad biológica del péptido C puede hacer que lo consideremos un mero subproducto que aparece en el proceso biosintético de la insulina, sin ninguna función fisiológica. Sin embargo, su determinación puede tener una gran importancia en algunas situaciones clínicas, como marcador de la secreción de insulina ⁸².

En cuanto al metabolismo del péptido C, observamos que antes de ser liberado la proinsulina se divide enzimáticamente para formar insulina y péptido C, los cuales se almacenan en el páncreas en forma de gránulos y son secretados en cantidades equimolares o idénticas. Figura 6.

La vida media de la insulina endógena en la sangre es de 5.2 minutos, mientras que la vida media del péptido C es de 20 - 30 minutos. La insulina está metabolizada por el hígado, mientras que el péptido C no está metabolizado hepáticamente, sino que está metabolizado y eliminado por los riñones ⁷⁶, por lo tanto pasa íntegramente a la

circulación sanguínea, y no tiene ningún efecto sobre los niveles de azúcar en la sangre. Por consecuencia, la medición de éste es un método más exacto de estimar la secreción de insulina que la medición de la propia insulina. Otra ventaja del péptido C es que su determinación no se ve afectada por la presencia de autoanticuerpos anti-insulina, los cuales existen frecuentemente en los pacientes bajo tratamiento con insulina exógena. Además es de gran utilidad para evaluar la actividad residual de las células beta de islotes para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus¹⁹.

Actualmente la medición de péptido C tiene las siguientes aplicaciones clínicas⁷⁵:

1. Evaluar la función residual de las células β en pacientes tratados con insulina, y distinguir entre la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2. Es de especial interés su utilización para indicar la necesidad de pasar al tratamiento con insulina de la diabetes tipo 2.
2. Diagnóstico de la hipoglucemia facticia. La administración subrepticia de insulina causa un nivel elevado de insulina sin concentraciones elevadas de péptido C.
3. Diagnóstico del insulinoma, en particular en los pacientes tratados con insulina. La medición del péptido C se utiliza en las pruebas de supresión de insulina en pacientes euglucémicos en los cuales se sospecha insulinoma. Los niveles elevados de péptido C en esta prueba indican la presencia de un insulinoma.
4. Como marcador del tejido pancreático residual después de una pancreatectomía. En casos de insulinoma se puede utilizar la medición del péptido C para detectar las metástasis y la respuesta al tratamiento. También

se puede usar para controlar la evolución de un trasplante de páncreas o de células del islote.

En general, los niveles elevados del péptido C están relacionados con el aumento en la producción de insulina, mientras que los niveles bajos del péptido C indican una disminución en la producción de insulina. Las concentraciones de péptido C en plasma han dado una pauta para poder medir la función de las células beta del páncreas aplicable a los sujetos tratados con insulina y en los sujetos en quienes los anticuerpos anti insulina interfieren con la medición radio inmunológica de la misma²⁰. Según el tipo de reactivo que se utilice se determina el valor de péptido C que debe ser adecuado para determinar funcionamiento normal de la célula beta del páncreas. Su valor normal según varias bibliografías es de 0.9 a 7.1 mg/dl. Cada laboratorio tiene que establecer sus propios rangos de referencia. Los valores en suero y orina son iguales para adultos y para niños y adolescentes.⁷⁶.

Niveles al azar de péptido C, $> 1 - 1.5$ mg/dL en una persona que ha tenido DM por más de 1 – 2 años pone en evidencia la presencia de DM2 es decir, de función residual de las células beta pancreáticas^{76,77}.

Queda claro entonces, que la medición del péptido C nos servirá para tener una idea general de como se encuentra la función de la célula beta del páncreas, así como para conocer la magnitud del daño ya existente ocasionado por la enfermedad y sobre todo nos da una guía para saber que tratamiento dar al paciente; teniendo en cuenta que cada paciente requiere un tratamiento específico. Al existir mayor cantidad de péptido C, nos indicia una mejoría en la función de las células del islote, lo que

reflejado al tratamiento con insulina nos está indicando una mejoría en su función, razón por la cual su medición antes del inicio del tratamiento y un control a los 3 meses nos dará un claro cuadro de cómo va evolucionando la enfermedad y de la mejoría que se puede alcanzar con el uso temprano de insulina para prevenir daño total e irreparable de las células beta.

CAPITULO III: JUSTIFICACION

Al ser la diabetes mellitus una enfermedad altamente prevalente en nuestra población se vuelve de suma importancia el estudiar y entender la fisiopatología de la misma para poder dar un tratamiento adecuado y que se adapte a cada uno de los pacientes que veamos.

La principal meta es controlar la enfermedad para evitar que se den las complicaciones a las que conlleva esta enfermedad, meta que se vuelve sumamente complicada ya que muchos de los pacientes no cumplen con las indicaciones de cambios de estilo de vida, dieta y ejercicio.

En la actualidad se conoce que para que exista una diabetes instaurada el daño existente del páncreas debe superar el 80% del total de las células beta pancreáticas; por lo tanto lo que se busca principalmente es evitar este daño continuo de los islotes de Langerhans, objetivo que se ha visto logrado con el uso temprano de insulina como coadyuvante para poder mantener una HGA1C dentro de parámetros aceptables para evitar daños en órganos blanco, es decir menos del 7%, y con una producción adecuada de péptido C como indicador de buena producción de insulina dentro del órgano ²⁹.

Durante años se ha intentado prolongar el inicio del uso de la insulina como terapia basal por varios factores externos, como el miedo que tienen los pacientes a su uso, sin embargo es importante tener en cuenta que todos los pacientes van a terminar usando insulina con el tiempo ya que el daño establecido en las células pancreáticas no se detiene con los medicamentos orales o con los cambios de estilo de vida,

actualmente son varios los estudios que han demostrado que el inicio de insulino terapia temprana detiene estos daños a nivel pancreático pudiendo incluso llegar a la remisión de la enfermedad²² en casos específicos.

Al ser una patología que afecta a tanta gente en el mundo, el lograr su control adecuado llevaría una gran disminución de costos al sistema de salud, los cuales pueden ser seguidos con un examen de sangre que resulta barato en comparación con el costo a futuro que tiene generalmente esta enfermedad.

Es de suma importancia crear conciencia en los pacientes de que la insulino terapia no es mala, sino que al contrario su uso ayudara a que tengan un mejor control de la enfermedad y una menor progresión al daño futuro del páncreas, de igual manera hacerles entender que el uso temprano de esta va a lograr evitar las complicaciones microvasculares tan terribles que suelen ocurrir cuando el control de la glicemia no llega a niveles óptimos.

3.1 PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN:

¿Es la insulinización temprana en pacientes con diabetes mellitus Tipo2 un factor protector del funcionamiento la célula beta pancreática medida por el péptido C en pacientes del Hospital San Francisco de Quito durante el periodo 2013 – 2014?

CAPITULO IV: HIPÓTESIS

La insulinización temprana en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no constituye un factor protector para el funcionamiento la célula beta pancreática medida mediante el péptido C en pacientes del servicio de Medicina Interna del Hospital San Francisco de Quito durante el periodo 2013 – 2014.

4.1 OBJETIVOS:

4.1.1 OBJETIVO GENERAL:

- Conocer la utilidad del péptido C como marcador de mejoría del funcionamiento de la célula beta pancreática en pacientes que utilizan insulina como terapia temprana en el HSFQ

4.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer la acción de la insulinización temprana sobre el funcionamiento de la célula beta pancreática en pacientes del HSFQ mediante medición del péptido C antes y después de iniciada la terapia.
- Controlar mediante el examen de péptido C la evolución del funcionamiento de las células beta del páncreas de los pacientes del HSFQ sometidos a terapia de insulinización temprana.
- Realizar un examen de control de péptido C a los pacientes diabéticos del servicio de medicina interna del HSFQ que utilizan insulina como tratamiento de primera línea.

CAPITULO V: MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Por sus características este es un estudio transversal de casos y controles.

5.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes entre 18 y 90 años con diagnóstico de diabetes tipo 2, que hayan recibido tratamiento de dicha patología en el Hospital San Francisco de Quito – IESS.

5.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El método de muestreo empleado será no probabilístico intencional. La determinación del tamaño de la muestra que será utilizada tanto para los casos y los controles, se realizará en base al cálculo para estimar una proporción, con los siguientes criterios:

El nivel de confianza: para una seguridad del 95%=1.96

Precisión: 5%

Prevalencia: En Ecuador, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 es de 4.1 a 5%²⁵

$$n = \frac{z^2 p (1-p)}{e^2} = \frac{(1.96)^2 \times 0.05 \times (1-0.05)}{(0.05)^2} = 72,96$$

Por lo tanto se utilizara una muestra de 74 pacientes que cumplan con los criterios antes mencionados, de los cuales 37 serán parte de los casos y 37 serán parte de los controles.

5.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

La muestra para el estudio serán los pacientes diabéticos del Servicio de Medicina Interna del Hospital San Francisco de Quito, que cumplan con los criterios de inclusión

5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes diabéticos tipo 2
2. Pacientes que utilicen insulina, antidiabéticos orales (ADOS) o su combinación como tratamiento de primera línea.
3. Pacientes que hayan aceptado la inclusión y el consentimiento informado para el estudio.
4. Pacientes que tengan una muestra de péptido C previo al uso de insulina, ADOS o su combinación y puedan realizarse un examen de control a los 3 meses.
5. Pacientes residentes en la ciudad de Quito y sus alrededores.

Donde el grupo de los casos estará conformado por los pacientes con diabetes tipo 2 que tengan un examen de péptido C previo al inicio de tratamiento con insulina sola o insulina más un ADO y el grupo de los controles estará conformado por los pacientes diabéticos tipo 2 que tengan un examen de péptido C previo al inicio de tratamiento y que se estén tratando con ADOS en el servicio de Medicina Interna del HSFQ.

5.5 RECOLECCIÓN DE DATOS:

Los datos serán recolectados por la investigadora en el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Francisco de Quito utilizando la base de datos existente de las historias clínicas mediante el sistema X – HIS y serán procesados en una base de datos en hoja de Excel que ha sido desarrollada para este propósito.

La información obtenida será procesada en el Programa SPSS y servirá para el resultado del proyecto de investigación, los cuales serán presentados en tablas y gráfico realizados en Microsoft Excel.

El análisis de las variables se presenta en la siguiente tabla:

TABLA 1. TABLA DE VARIABLES PARA ANALIZAR.

VARIABLES	DIMENSIONES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES
Edad	Edad del encuestado	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	En años
Género	Masculino Femenino	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.	Seleccione: Masculino Femenino
Diabetes	Tiempo que padece la enfermedad	Enfermedad multifactorial que comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina	En años o meses
Insulina / Medicación	Tiempo de uso	Hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y secretada por las células beta de los islotes de	Meses o años

		Langerhans del páncreas. Antidiabéticos orales: grupo de fármacos que reducen los niveles de glucosa en sangre a través de diferentes mecanismos.	
Péptido C	Exámenes de laboratorio antes del uso de insulina y después de su uso	Cadena de aminoácidos (péptido) que forma parte de la proinsulina	Medición del péptido c en plasma (ng/ml) Existe o no mejora posterior al tratamiento

Variables a analizar. Fecha: Mayo 2014. Realizado por: La autora.

5.6 PROTOCOLO DEL ESTUDIO:

Se solicitó al departamento de estadística el número de historia clínica de los pacientes que han sido atendidos bajo los códigos CIE – 10: E10 y E11 correspondiente a diabetes insulino dependiente y no insulino dependiente respectivamente, durante el periodo comprendido entre Enero del 2013 y Diciembre del 2013; las historias encontradas fueron sometidos a los criterios de inclusión para casos y controles recolectando un total de 74 pacientes; de los cuales 37 fueron incluidos para los casos y 37 para los controles. En el caso de las historias clínicas que se encontraron incompletas se procedió a eliminarlas del estudio.

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis descriptivo se utilizaron variables cuantitativas que fueron analizadas mediante tablas de distribución de frecuencias y representaciones gráficas, donde se analizaron porcentajes, media y moda de cada una de las variables señaladas; de igual manera se utilizaron tablas de doble entrada, comparando a los casos y

controles. En este análisis bivariado se midió la fuerza de asociación mediante la razón de posibilidades (OR), y el riesgo relativo (RR), además se estimó también sus intervalos de confianza (IC) ^{78, 79}.

Se consideró un intervalo de confianza del 5% y el estudio se realizó en el sistema de análisis estadístico SPSS versión 21 ⁷⁹.

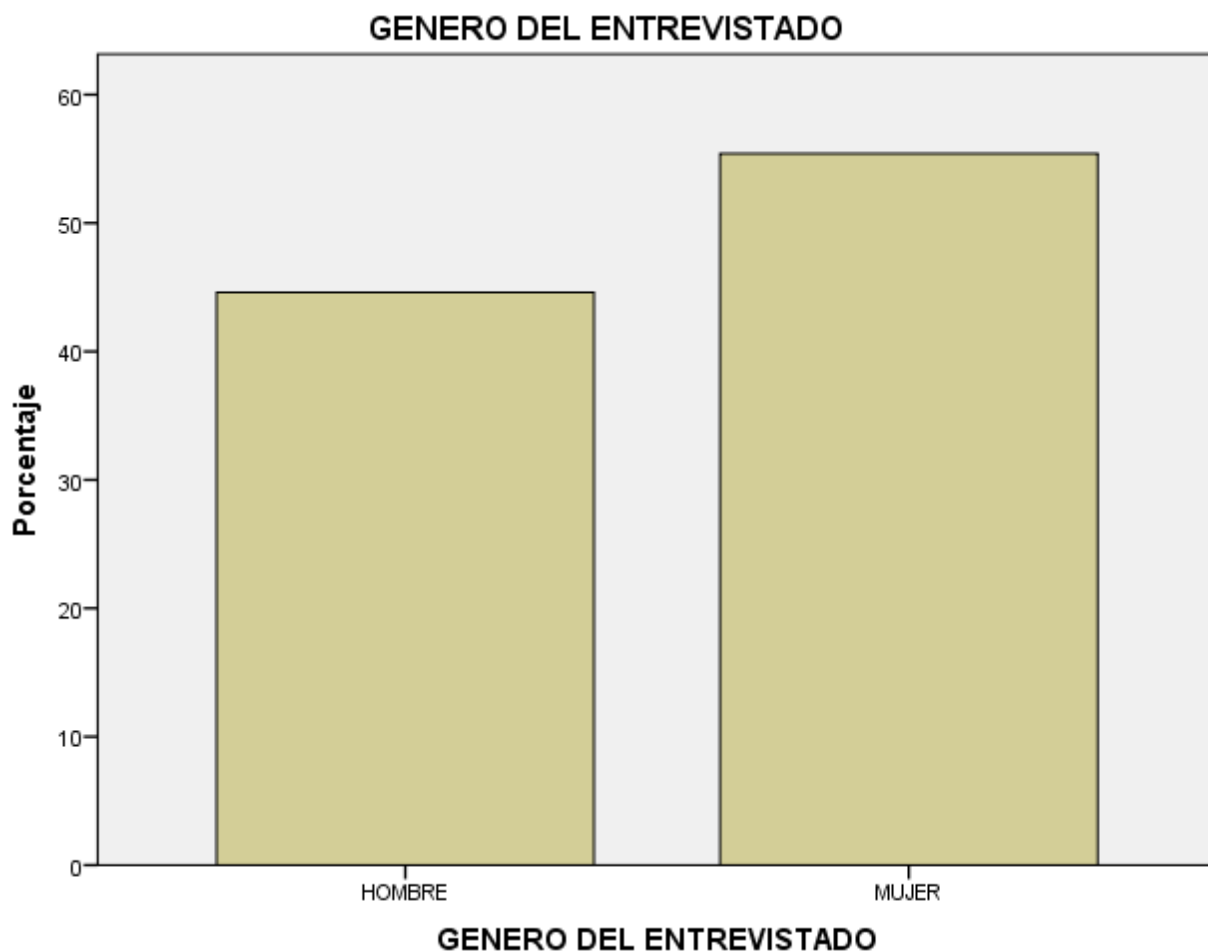
CAPITULO VI: RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS UNIVARIAL:

El análisis del presente estudio fue de tipo descriptivo, especificando las variables cuantitativas con medias y error estándar, a continuación presentamos los datos y gráficos sobre los resultados de las 74 historias clínicas analizadas.

Se estudiaron a 74 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus que acuden al servicio de Medicina Interna del Hospital San Francisco de Quito – IESS para realizarse mensualmente sus controles; de los cuales observamos que el 44,6% (n = 33) corresponde a hombres, mientras que el 55,4% (n = 41) corresponde a mujeres. (Gráfico 1).

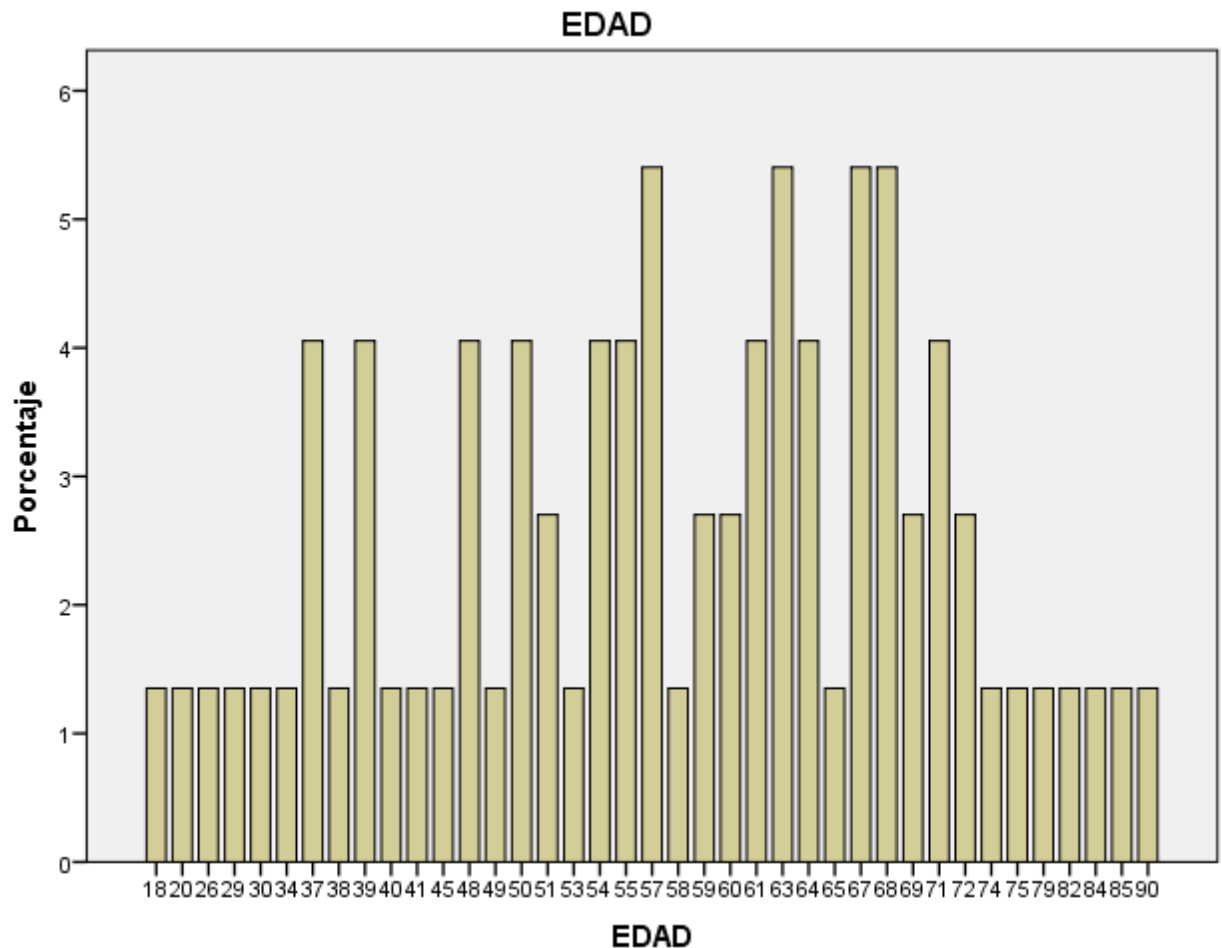
GRAFICO 1. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO DE LOS ENTREVISTADOS



Distribución por género de los pacientes, se observa que el 44,6% corresponde a hombres y el 55,4% corresponde a mujeres. Fuente: HSFQ – IESS Fecha: Mayo 2014 Realizado por: La autora.

Respecto a la distribución por edades se observa que las edades con mayor incidencia que se encontraron fueron 57, 63, 68, 69 años representando el 5,4% las tres primeras, y 2,9% la última. Presentando una edad mínima de 18 años y una máxima de 90 años, presentando una media de 57 años en el grupo de los casos y de 60 años en los controles. (Gráfico 2).

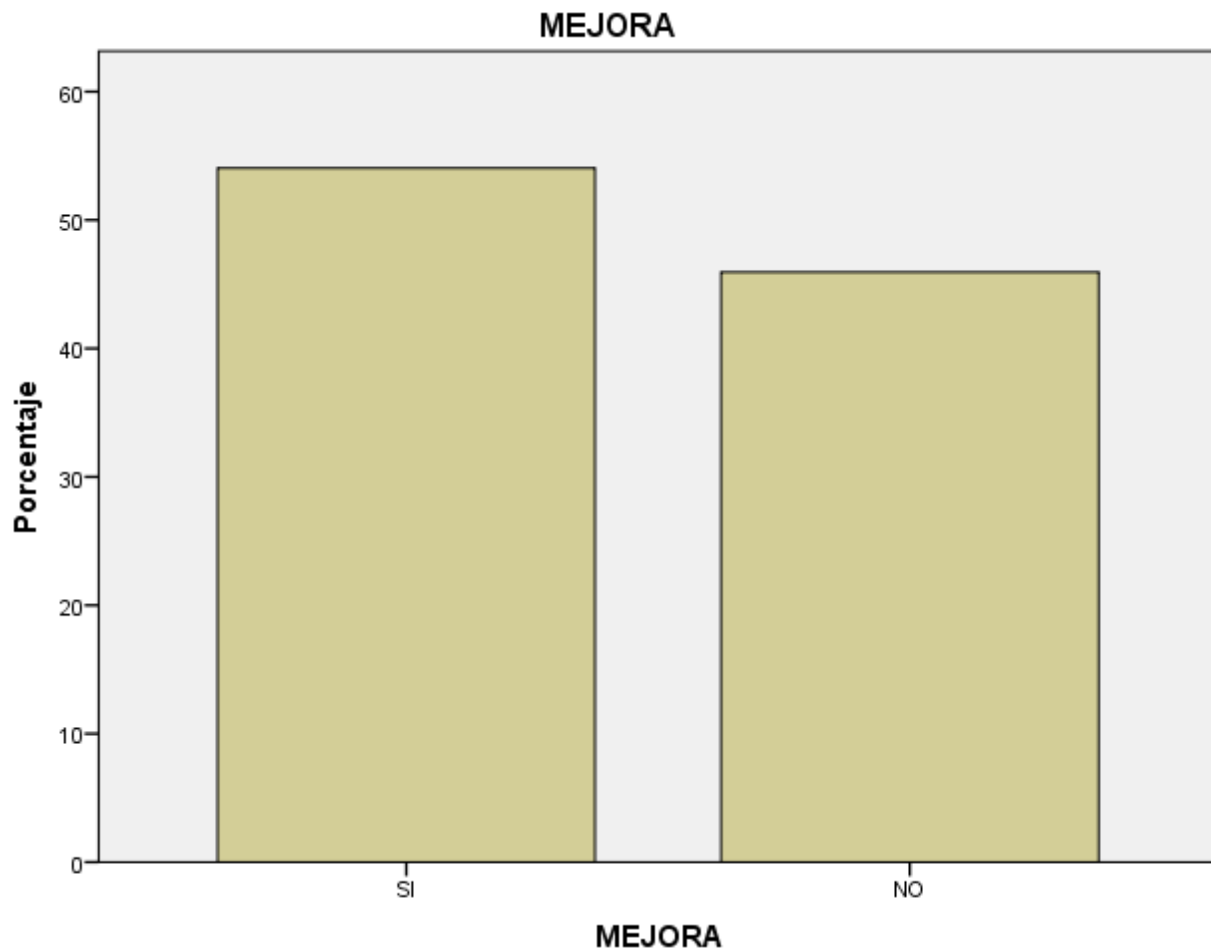
GRÁFICO 2. DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE LOS PACIENTE ENTREVISTADOS



Distribución por edades: se observa una incidencia del 5,4% para las edades de 57, 63 y 68 años, mientras que los pacientes de 69 años representan el 2,4% del total de entrevistados. Fuente: HSFQ – IESS. Fecha: Mayo 2014. Realizado por: La autora.

En cuanto a si existe mejoría o no en los pacientes sometidos al estudio se observó que el 54,1% (n = 40) presento una mejoría en el estudio de control, mientras que el 45,9% (n = 34) no presentó mejoría alguna. (Gráfico 3).

GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ACORDE A LA MEJORÍA ENCONTRADA EN LOS RESULTADOS DE EXAMEN REALIZADO.



Distribución de los pacientes de acuerdo a si existió mejoría en el examen realizado: se observa que el 54,1% de los pacientes presentó una mejoría, mientras que el 45,9% no lo hizo. Fuente: HSFQ – IESS. Fecha: Mayo 2014. Realizado por: La autora.

Del tiempo de diagnóstico de la diabetes se observó que en el grupo de casos se presentó una mediana de 7 años de diagnóstico con un uso de insulina promedio de 1 año, mientras que en los controles el tiempo de diagnóstico medio fue de 10 años, con un tiempo promedio de uso de medicación de 8 años. (Tabla 2 y 3)

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE CASOS PARA TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD Y USO DE INSULINA COMO TRATAMIENTO

	TIEMPO DE DG DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)	TIEMPO DE USO DE INSULINA (AÑOS)
N		
Válidos	37	37
Perdidos	0	0
Mediana	7,0000	1,00000
Moda	1,00	1,000
Mínimo	,50	,250
Máximo	45,00	30,000

Distribución de frecuencia de los casos estudiados para tiempo de diagnóstico y uso de insulina. Fuente: HSFQ – IESS. Fecha: Mayo 2014. Realizado por: La autora.

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE CONTROLES PARA TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD Y DE USO DE LA MEDICACIÓN COMO TRATAMIENTO.

	TIEMPO DE DG DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)	TIEMPO DE USO DE MEDICACION (AÑOS)
N		
Válidos	37	37
Perdidos	0	0
Mediana	10,0000	8,0000
Moda	8,00 ^a	10,00
Mínimo	3,00	,50
Máximo	45,00	40,00

Distribución de frecuencia de los controles estudiados para tiempo de diagnóstico y uso de medicación. Fuente: HSFQ – IESS. Fecha: Mayo 2014. Realizado por: La autora.

Se realizaron tablas de dispersión de ambos grupos (casos y controles) para ver si existió un valor promedio del aumento (casos) o disminución (controles) del péptido C, donde se observó que en la tabla de los casos el aumento del péptido C se

mantiene entre 1 y 3 puntos (Gráfico 4), mientras que en los controles se observa una disminución del péptido C que se encuentra entre los 0 y 2 puntos (Gráfico 5); esto se vio en comparación al péptido C de inicio, antes del uso de la medicación señalada para cada grupo de estudio

GRÁFICO 4. TABLA DE DISPERSIÓN PARA CASOS DEL ESTUDIO.

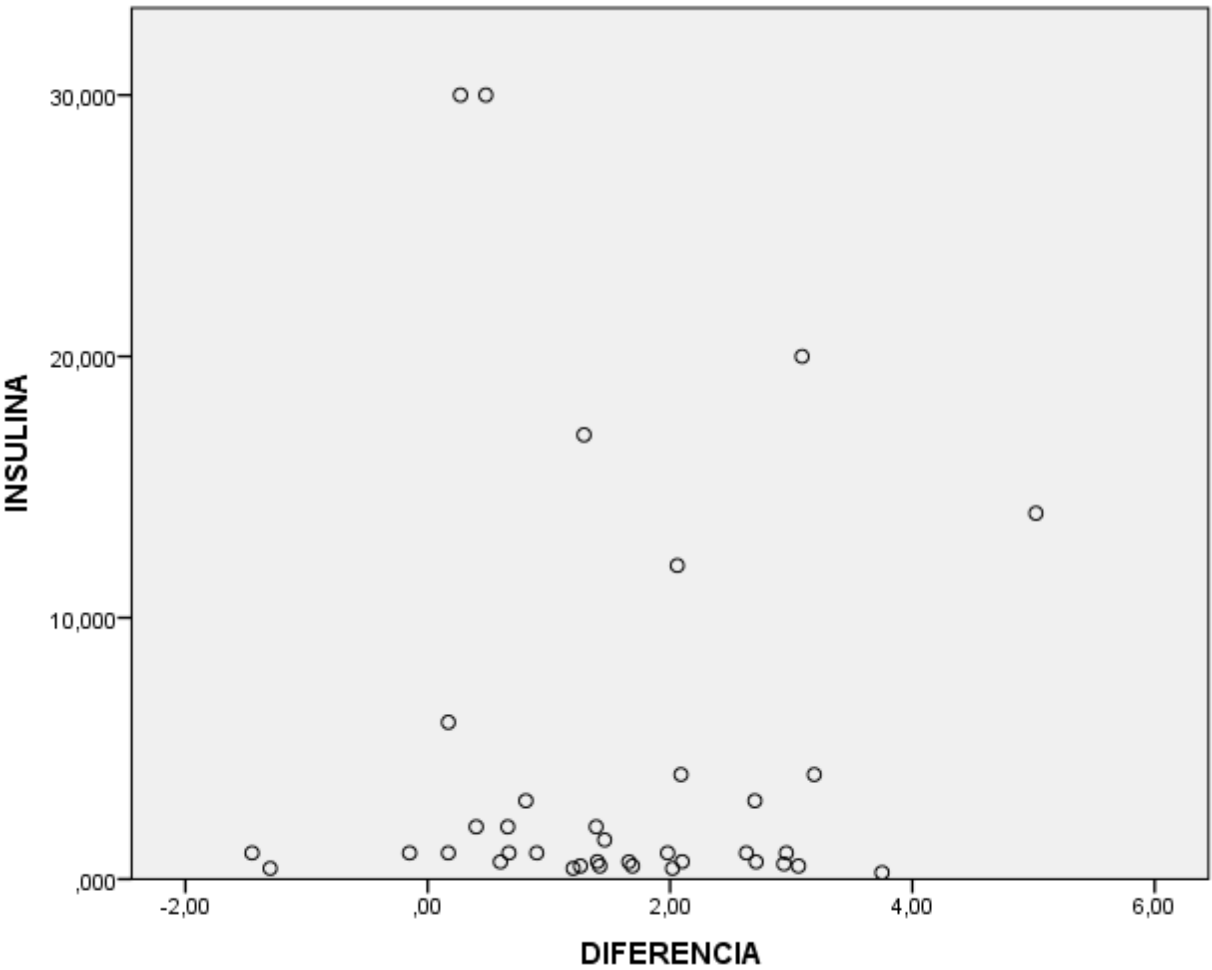


Tabla de dispersión de los casos del estudio, pacientes que usaron insulina como tratamiento de base. Fuente: HSFQ – IESS. Fecha: Mayo 2014. Realizado por: LA autora.

GRÁFICO 5. TABLA DE DISPERSIÓN PARA CONTROLES DEL ESTUDIO

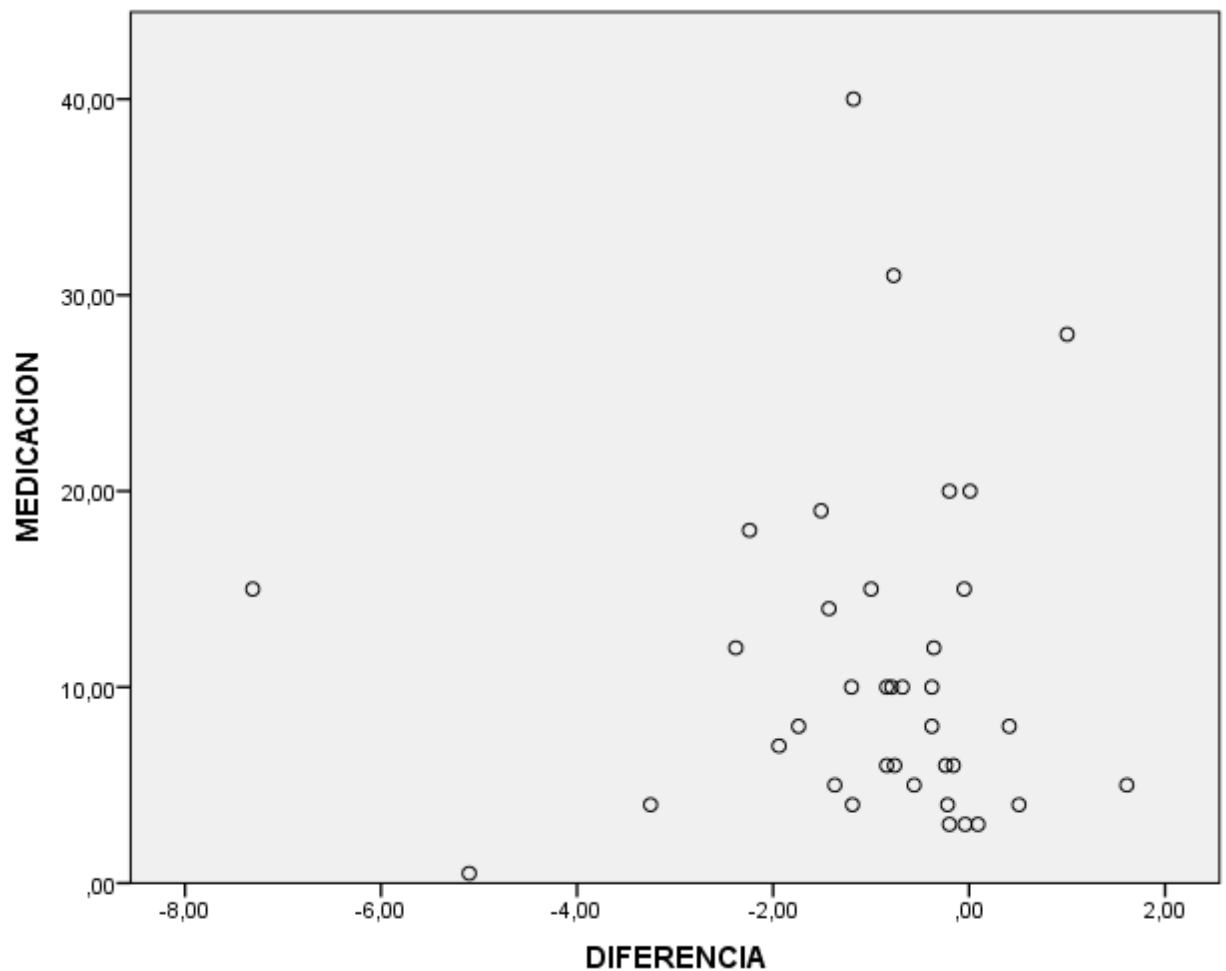


Tabla de dispersión de los controles del estudio, pacientes que usaron ADOS como tratamiento de base. Fuente: HSFQ – IESS. Fecha: Mayo 2014. Realizado por: La autora.

6.2 ANÁLISIS BIVARIAL:

Se realizó mediante el uso de tablas de contingencia o de 2x2 para cruzar las variables de uso de insulina y de mejoría de los 74 pacientes que corresponden a los casos y a los controles estudiados.

Se observó que el 47, 3% (n = 35) de los pacientes que usaron insulina presentaron una mejora en el resultado del péptido C de control, el 6,8% (n = 5) de los pacientes que no utilizaron insulina presentaron una mejora en su examen de control, el 2,7% (n = 2) de los pacientes que utilizaron insulina no presentaron mejora alguna en el examen de control y el 43,4% (n = 32) de los pacientes que no utilizaron insulina no presentó mejora alguna del cuadro; es decir que el 54,1% (n = 40) de los pacientes estudiados mejoraron, mientras que el 45,9% (n = 34) no lo hizo a pesar del tratamiento usado (Tabla 4).

TABLA 4. TABLA DE CONTINGENCIA PARA USO DE INSULINA Y MEJORA DEL CUADRO EN CASOS Y CONTROLES.

Tabla de contingencia MEJORA * USA INSULINA					
			USA INSULINA		Total
			SI	NO	
MEJORA	SI	Recuento	35	5	40
		% del total	47,3%	6,8%	54,1%
	NO	Recuento	2	32	34
		% del total	2,7%	43,2%	45,9%
Total		Recuento	37	37	74
		% del total	50,0%	50,0%	100,0%

Tabla de contingencia para uso de insulina y existencia de mejora del cuadro de base, se observa que el 47,3% de los pacientes que utilizaron insulina mejoraron, el 6,8% de los pacientes que no utilizaron insulina mejoraron, el 2,7% de los pacientes que utilizaron insulina no mejoraron y el 43,2% de los pacientes que no utilizaron insulina no presentaron mejora alguna; es decir que el 54,1% del total mejoro, mientras que el 45,9% no lo hizo. Fuente: HSFQ – IEES. Fecha: Mayo 2014.

Realizado por: La autora.

6.3 ANÁLISIS DE VARIANZA:

Se realizó a partir de las tablas de contingencia un análisis de factor de riesgo u odds ratio (OR) para conocer si el uso de insulina ayuda a que exista una mejora en el funcionamiento de la célula beta pancreática; el cálculo nos dio un OR de 112, lo que implica que el uso de insulina es un factor que actúa directamente sobre el que exista una mejora en la función celular, es decir un factor protector, con un intervalo de confianza (IC) que se encuentra entre 20,28 y 618,28; lo que implica que el resultado es significativo. También se realizó el cálculo del riesgo relativo (RR) para conocer el riesgo que tiene cada uno de los grupos para mejorar o no con el uso de la insulina, en donde se vio que el RR para los pacientes que mejoraron fue de 7 con un IC entre 3,087 y 15,87; es decir que los pacientes que usaron insulina tienen una mayor posibilidad de que exista una mejora en la función de la célula beta del páncreas y es un resultado significativo; de igual manera el RR para los pacientes que no mejoran fue menor de 1 (0,063), es decir que los sujetos que no usan insulina tienen una menor posibilidad de presentar mejora de la función de la célula beta del páncreas, con un IC que no incluye a la unidad, por lo tanto el resultado es significativo. (Tabla 5).

TABLA 5. CALCULO DEL OR Y RR PARA USO DE INSULINA Y MEJORA DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA DEL PÁNCREAS

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para USA INSULINA (SI / NO)	112,000	20,288	618,288
Para la cohorte MEJORA = SI	7,000	3,087	15,874
Para la cohorte MEJORA = NO	,063	,016	,242
N de casos válidos	74		

OR = 112 con IC entre 20,28 y 618, 28, lo que implica que la insulina es un factor protector para mejora del funcionamiento y que es significativo. RR = 7 para mejora con in IC entre 3,08 y 15,87. RR = 0,06 para no mejora con IC entre 0,016 y 0,242.

Fuente: HSFQ – IEISS. Fecha: Mayo 2014. Realizado por: La autora.

CAPITULO VII: DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es en la actualidad una de las enfermedades crónicas que más afecta a la gente en el mundo (347 millones de pacientes en el año 2012) ¹² y que cada año crece en incidencia debido a los hábitos de vida poco saludables y al sedentarismo que afecta a la población mundial en la actualidad. Esta enfermedad constituye una importante causa de muerte en los pacientes y de disminución de la calidad de vida ya que casi la mitad de ellos presentan hipertensión concomitante y el 86,7% presentan, además, un factor de riesgo cardiovascular ⁴³, lo que conlleva a que se produzcan complicaciones como ceguera, amputación de miembros, falla renal e incluso ECV que pueden causar la muerte del paciente.

Es por esto de gran importancia lograr un control adecuado de las glicemias lo que va a ayudar a prevenir los daños en otros órganos y reducir la cantidad de medicación que recibe el paciente logrando incluso disminuir el costo que representa esta enfermedad para los gobiernos.

El uso de la insulina en la actualidad se lo ha reservado para los pacientes que han tenido una diabetes de larga data en donde los controles glucémicos no han sido adecuados o no se han alcanzado los objetivos marcados para el paciente, es decir, se la utiliza como última opción de tratamiento; a pesar de que se conoce que todos los pacientes con diabetes terminaran usando insulina al final de su enfermedad por el daño que se produce gradualmente en su páncreas; existen varios estudios (UKPDS, DCCT, ORIGIN, 4T, etc.) que apoyan el uso de insulina como tratamiento de base al inicio de la enfermedad, de manera que a futuro el paciente tenga una mayor

expectativa de vida, acompañado de controles glicémicos que se acerquen a la normalidad y disminución de las complicaciones conocidas de la enfermedad. En el estudio UKPDS se comprobó que los pacientes que utilizaron insulina, a los 9 años del estudio presentaron una mejora significativa de sus controles sanguíneos tanto de glucemia como de A1c, al igual que en el estudio de Chan y asociados (2008) donde después de 6 meses de uso de insulina se observó una mejora de los valores de A1c, que llegaron hasta un 7% en 22 de los 25 pacientes estudiados. De igual manera en el estudio de Weng y asociados (2008) donde se comparó el uso de insulina vs ADOS como tratamiento de elección se observó que los pacientes que usaron insulina demoraron aproximadamente 4 días en alcanzar valores de normoglicemias, mientras que los que utilizaron ADOS demoraron hasta 9 días en llegar a la meta esperada. El estudio ORIGIN demuestra ampliamente que a pesar de los efectos secundarios del uso de insulina como el aumento de peso, se observó que los pacientes presentaron gran mejoría en sus controles glicémicos con disminución de complicaciones y sin aparición de riesgo cardiovascular mayor al presentado antes de la intervención con la medicación.

Queda demostrado mediante estos estudios que el uso de insulina como base de tratamiento en pacientes diabéticos es benéfico tanto para lograr controles glucémicos favorables como para alcanzar valores de A1c dentro de parámetros que ayudan a evitar complicaciones futuras, sin embargo, a pesar de que en todos ellos nombran al péptido C como un marcador de la mejora del funcionamiento de la célula beta del páncreas, ninguno lo mide directamente para comparar sus valores

al inicio del tratamiento y con un control posterior, dejando en duda la existencia o no de una mejora del funcionamiento de la célula beta del páncreas.

El estudio de insulinización temprana en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como un factor protector del funcionamiento la célula beta pancreática medida por el péptido C en pacientes del servicio de medicina interna del HSFQ – IESS durante el periodo 2013 – 2014, se realizó en 74 pacientes del servicio de medicina interna del HSFQ – IESS, de los cuales 37 constituyeron los casos y 37 los controles, donde se evidencio que en cuanto a edades las comprendidas entre los 57, 63, 68 y 69 años fueron las más prevalentes, representando el 5,4% las tres primeras y el 2,9% la cuarta, dato que coincide con la edad de diagnóstico frecuente de la enfermedad que es diagnosticada durante la adultez ⁸⁰, a pesar de que las condiciones de vida actuales, con presencia de obesidad y sedentarismo en niños y adolescentes ha hecho que esta enfermedad se pues presentar a cualquier edad si el paciente cumple con los criterios para padecerla, por lo que podemos ver en el estudio que se presenta una sola paciente de 18 años que padece la enfermedad.

En el Ecuador, para el final del año 2012 se reportaron 15.492.264 habitantes, la población masculina es mayoría, con 7.747.331 hombres, lo que supone el 50.00% del total, frente a las 7.744.933 mujeres que son el 49.99% ⁸¹; sin embargo en el estudio se evidenció que las mujeres ocupan el 55,4% (n = 41) de los pacientes estudiados representando la mayoría dominante.

En cuanto a si existió una mejora en los pacientes los datos indican que el 47,3% (n = 40) presentaron mejoría del funcionamiento de la célula beta pancreática según lo que indica el péptido C de control, mientras que el 45,9% (n = 34) no presento mejoría en el examen de control, confirmando los resultados de varios estudios como son el UKPDS, GRADES y DCCT donde se ha demostrado que un tratamiento precoz con insulina no sólo mejora el control glucémico y reduce la aparición de complicaciones sino que también puede prevenir o retrasar la pérdida progresiva de la función de las células beta y posiblemente conducir a una remisión de la diabetes¹⁸.

CAPITULO VIII: CONCLUSIONES

1. Dentro de los factores epidemiológicos, se observó que el mayor número de casos pertenece al grupo de las mujeres, en edades comprendidas entre los 53 y 69 años de edad, sin tener correlación directa con el avance y pronóstico de la enfermedad.
2. Existe una correlación directa entre el uso de insulina como tratamiento basal y precoz de la diabetes mellitus tipo 2 y la mejora del funcionamiento de la célula beta pancreática medida por el péptido C como marcador de funcionamiento de dicha célula.
3. Se demostró que el uso precoz de una terapia basal con insulina ayuda a que exista un mejor funcionamiento de la célula beta pancreática, con producción endógena de insulina, lo cual fue comprobado mediante la medición del péptido C en un inicio y con un control posterior al uso de la medicación.
4. Se demostró que al utilizar otros tipos de medicación para el tratamiento de la diabetes, se produce a larga data un daño de la función de la célula beta pancreática, lo cual pudo ser demostrado por la medición en 2 etapas del péptido C.
5. El péptido C es un medidor confiable de la función de la célula beta pancreática y de la producción de insulina.
6. El 54,1% de los pacientes estudiados presentó una mejora significativa en la función de sus células beta pancreáticas después de recibir el tratamiento temprano con insulina.

CAPITULO IX: RECOMENDACIONES

1. Los médicos deben realizar un examen de péptido C en el momento de diagnóstico de los pacientes y antes de iniciar un tratamiento con cualquier medicación que deseen para posteriormente poder hacer una evaluación de la respuesta al tratamiento y de la ganancia o pérdida de la función del páncreas.
2. Se debe educar a los pacientes sobre los beneficios del uso de la insulina y romper con los miedos que rodean a la medicación ya que su uso puede tener más beneficios que efectos adversos.
3. Es necesario realizar más estudios sobre el tiempo de uso de la insulina en terapia temprana ya que ninguno de los estudios revisados da una recomendación clara sobre ello, a pesar de que hablan de sus efectos adversos a largo plazo.
4. Se deben realizar más estudios sobre el uso de insulinización temprana vs ADOS para conocer a fondo los pros y contras de cada uno de ellos frente a la función de la célula beta del páncreas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México DF: Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2009
2. OMS, Diabetes, 2014, http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es [consultado 12 enero del 2014]
3. Ramachandran Q, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar A.D, Vijay V. (2006). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Springer-Verlag: 289–297.
4. Quesada I, Tudurí E, Nadal A. (n.d). Regulación por glucosa de la función de las células alfa, beta y delta en el islote de Langerhans. Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, Elche.
5. Olvera–Granados C.P, Leo–Amador G.E, Hernández–Montiel H.L. (2008). Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración?. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.65 no.4 México jul./ago
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [no authors listed]. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet: 352:837-53.
7. Sakurai T, Tsuchiya S. 1998. Superoxide production from non–enzymatically glycated protein. FEBS; 236: 406–10.
8. Wolff S. Diabetes, 1993. Diabetes mellitus and free radicals. Brasil: Med Bull. 49: 642–52.
9. Domínguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. 1998. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care. 21: 1736–42.
10. DPV. Diabetes en el Ecuador es la cuarta causa de muerte. 2012. [http://www.ecuadorinmediato.com/index.php?module=Noticias&func=news_user_view&id=185220&umt=diabetes en ecuador es cuarta causa muerte](http://www.ecuadorinmediato.com/index.php?module=Noticias&func=news_user_view&id=185220&umt=diabetes+en+ecuador+es+cuarta+causa+muerte) [consultado, enero 12 del 2014]
11. Yepez R, Carrasco F, Baldeón M. 2008. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes adolescentes ecuatorianos del área urbano. Escuela Politécnica Nacional, Quito; Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito. Ecuador. ALAN, vol 58 artículo 2.
12. OMS,2009. Definición de la diabetes utilizada en las estimaciones
13. DeFronzo R, Abdul-Ghani M. 2011. Preservation of B-Cell Function: The Key to Diabetes Prevention., University of Texas Health Science Center. J Clin Endocrinol Metab, 96(8):2354 –2366.
14. Sin autores citados. 2006.Guías ALAD de diagnóstico control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

15. MSP. MSP brinda atención integral y sin previa cita a pacientes con pie diabético, 2013.<http://www.salud.gob.ec/msp-brinda-atencion-integral-y-sin-previa-cita-a-pacientes-con-pie-diabetico/> [consultado en enero 2014]
16. Basantes Correa M. 2012. LA DEPRESIÓN Y SU INCIDENCIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO II EN PACIENTES EN EDADES DE 60 A 70 AÑOS EN EL ÁREA DE MEDICINA INTERNA EN EL INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL HOSPITAL AMBATO DURANTE EL PERÍODO MAYO - OCTUBRE 2011. Ambato – Ecuador.
17. Mora Navarro G, Martín M, Moreno A, Jerez B, Puerto M, Cabral R. (n.d). Insulinización temprana como una herramienta eficaz para mejorar el control metabólico del paciente diabético. ¿Cuándo? ¿Cómo? ¿Con qué?. Madrid.
18. Burson M. 2004. La introducción temprana de insulina en DM2 reduce la aparición de graves complicaciones.
19. PÉPTIDO-C IRMA KIT. RK-84CT. Estuche para 100 determinaciones. Ensayo inmunoradiométrico para la determinación cuantitativa in vitro del péptido-C en suero humano, en el rango de 0 – 30 ng/mL
20. Faber O.K, Binder C. 1977. Peptide Response to Glucagon A Test for the Residual β -cell Function in Diabetes Mellitus, Denmark.vol. 26no. 7 605-610
21. Marsteller B. (n.d). La introducción temprana de insulina en DM2 reduce la aparición de graves complicaciones.
22. Suiza, 2005. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation.
23. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the uS in 2002. Diabetes Care. 2003; 26: 917-932.
24. Larrea Sánchez. M. S. Quito, 2008. Influencia de la educación en diabetes, para el mejoramiento del costo – utilidad de los pacientes diabéticos afectados: Análisis en los centros de atención ambulatoria Chimbacalle y Suroccidental del IESS en el período marzo 2006 – diciembre 2007.
25. Pan American Health Organization. Salud en las Américas. 2012. http://www2.paho.org/saludenlasamericas/index.php?id=40&option=com_content (consultado en abril 2014).
26. Salama I, Sanchez G. (2001). Factores de riesgo y complicaciones crónicas en el diagnóstico reciente de la diabetes tipo 2. Buenos Aires, Argentina.
27. Castillo J. (n.d). Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Pág. 18 -21.
28. Araya Q, V. (2012). Mecanismos Fisiopatológicos de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Revista Hospital Clínico Universidad de Chile Vol: 23. Pág: 191 - 196. Santiago de Chile, Chile.
29. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA.(2005). Beta cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes mellitus: a new analysis. J Clin Endocrinol Metab;90:493-500.
30. Arteaga A. Maiz A., Olmos P y Velasco N. (1997). Manual de Diabetes y Enfermedades Metabólicas. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile.

31. Howell S.L. (1991). Insulin Biosynthesis and Secretion. Edit Pickup, Garreth and Williams. BlackwellScientific Pub. Oxford. Pág. 72 – 83.
32. Kahn C.R., White M.F. (1988). The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. J. Clin. Invest. Pág. 1151 – 56.
33. Feldman M. (2010). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Anatomy and Histology of the Pancreas. Elsevier.
34. Anónimo. Trastornos metabólicos y Diabetes. (n.d). <http://dc200.4shared.com/doc/q2-7C7OU/preview.html>. Consultado en Abril 2014.
35. Rouvière, H.,(2005). Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional, 11a ed. Últ. Reimpr. 2006.
36. Salermo L. (2007). Blogspot Histología de Chuchito. <http://histologia-uaeh.blogspot.com/2011/09/practica-3-higado-preprandial-higado.html> Consultado en Abril 2014
37. Genneser, F. (2000). Histología sobre bases biomoleculares. Editorial médica Panamericana. Buenos Aires – Argentina. Págs.510 – 518.
38. Randal J. Kaufman, Ph.D.(2011). Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes. Center for Neuroscience, Aging, and Stem Cell Research, Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, CA. N Engl J Med 2011; 365:1931-1933
39. Atom. (n.d). Síntesis de la Insulina. <http://insulinafisioanimaludec2011.blogspot.com/p/sintesis.html>. Consultado en Abril 2014
40. Herráez. (2012). Texto ilustrado e interactivo de biología molecular e ingeniería genética, 2ª ed. Capítulo 22: pág. 353-362, 369-379.
41. Cruz Rodríguez C., Zuazo Silva J. (2001). Laboratorio clínico. Parte II: Química clínica. Capítulo 11. Exploración del metabolismo de los carbohidratos. Ecimed. Cuba.
42. Olivares, J. y Arellano, A. (2008). Bases Moleculares de las Acciones de la Insulina. Consultado en Abril del 2014 http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica/PDF/2008/01/f_Articulo2.pdf
43. ALAD. (2013). Guías de la ALAD sobre Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013. Revista de la ALAD.
44. Whiting D., Guariguata L., Weil C. et al. (2012). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Research and Clinical Practice 2011; 94: 311 – 321
45. Villalpando S., Shamah – Levy T., Rojas R. et al. (2010). Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993 – 2006. Salud Pública Mex: 52 (supl 1). S72 – S79.
46. Alfaro J., Simal A., Botella F. (2000). Tratamiento de la diabetes mellitus. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 24. España.
47. American Diabetes Association. (1998). Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. Diabetes Care 21:S23-S3.
48. American Diabetes Association. (1998). Nutrition Recommendation and Principles for People with Diabetes Mellitus. Diabetes Care 21, supl 1.

49. Franz MJ. (1997). Lifestyle Modifications for Diabetes Management. *Endocrinol Metabol Clin North Am*;26: 499-510.
50. Gil – Velasquez L.E. et al., (2013). Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Social*; 51(1): 104 – 19.
51. Méjico C., (n.d). Ventajas de utilizar insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Argentina. Disponible en: www.hospitalprivados.com.ar Consultado en Mayo 2014.
52. ADA. (2014). Guías de la Asociación Americana de Diabetes 2014: diagnóstico y tratamiento. *Diabetes Care*. Volume 37, Supplement 1.
53. IDF. (2005). Guía global para la diabetes tipo 2. Bruselas.
54. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2013). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Managment of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (suppl 1): S1 – S212.
55. IntraMed. (2014). Diabetes: Normas de diagnóstico y tratamiento 2014 Las recomendaciones para el manejo de la diabetes en adultos y niños del National Glycohemoglobin Standarization Program (actualizadas, traducidas y resumidas). ADA. *Diabetes Care* 37, suplemento 1. Enero 2014. Consultado mayo 2014. Disponible en <http://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoID=82742>
56. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG.(1885). The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes*;34:222–234.
57. Itamar R., Ofri M., (2013). Early Insulinization to Prevent Diabetes Progression. *DIABETES CARE*, VOLUME 36, SUPPLEMENT 2, AUGUST 2013.
58. Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, Bagriaçik N, Cerasi E.(1997). Induction of long – term glycemic control in newly diagnoses type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatmnet. *Diabetes Care*; 20: 1353 – 1356.
59. Park S, Choi SB. (2003). Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continous subcutaneous insulin infusión therapy. *Diabetes Metab Res Rev*; 19: 124 – 130.
60. Ryan EA, Imes S, Wallace C. (2004). Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 27: 1028 -1032.
61. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. (2004). Induction of long – term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta – cell function. *Diabetes Care*; 27: 2597 – 2602.
62. Chen H-S, Wu T-E, Jap T-S, Hsiao L-C, Lee S-H, Lin H-D. (2008). Beneficial effects of insulin on glycemic control and B – cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short – term intensive insulin therapy. *Diabetes Care*; 31: 1927 – 1932.
63. Weng J, Li Y, Xu W, et al. (2008). Effect of intensive insulin therapy in beta – cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel – group trial. *The Lancet*; 371: 1753 – 1760.

64. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. (2009). Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better?. *Diabetes Care*; 32: 1789–1795.
65. Mu PW, Chen YM, Lu HY, et al. (2012). Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on b-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*; 28:236 – 240.
66. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, et al. (2003). Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*; 26: 2231 - 2237.
67. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. (2012). ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*; 367: 319 – 328.
68. Retnakaran R, Zinman B. (2012). Short – term intensified insulin treatment in type 2 diabetes: long – term effects on b – cell function. *Diabetes Obes Metab*; 14 (Suppl. 3): 161 – 166.
69. American Diabetes Association. (2012). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*;35(Suppl 1):S3-86.
70. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.(2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy.A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*;32:193-203.
71. Levobitz. (1999). *Diabetes Review*.
72. No Authors listed.(1993). DCCT Revision Group. *N Engl J Med*; 329: 977 – 986.
73. Ohkubo Y, et al. (1995). *Diabetes Res Clin*; 28: 103 – 117.
74. Meneghini L. (2009). Early Insulin Treatment in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. Vol 32. Suppl. 2.
75. Haibach H, Dix J & Shah J (1987). Homicide by insulin administration. *Journal of Forensic Sciences*, 32: 1, 208-216.
76. De Loach S. (2007). Papel del Péptido C en el Diagnóstico de DM1. Consultado en Mayo 2014. Disponible en: <http://www.diabetes-safari.com/oldforo/messages/1802.html>
77. Votey S. R., Peters A. L. (2007). Diabetes Mellitus, Type 1: A Review. www.emedicine.com/EMERG/topic133.htm Revisada en mayo del 2014.
78. Franco Y. (2011). Tesis de Investigación. Capítulo IV: Análisis de Datos. Consultado en junio del 2014. Disponible en: <http://tesisdeinvestig.blogspot.com/2011/05/capitulo-iv-analisis-de-datos.html>
79. Peña M., Walter J. (2003). Factores Asociados a la Trombocitopenia en la Unidad de Cuidados Intensivos Materno del IEMP. Tesis Digitales UNMSN.
80. Loghmani E., Stang J, Story M. (2005). Guidelines for Adolescent Nutrition Services. *Diabetes Mellitus: Type 1 and Type 2*. Chapter 14. Pág. 167.
81. Sin autores listados. (2012). Crece la población en Ecuador en personas. Consultado en Junio 2014. Disponible en: <http://www.datosmacro.com/demografia/poblacion/ecuador>

82. Calle Fernández J. (1992). Reserva Pancreática y Control Metabólico de la Diabetes Mellitus.

ANEXOS:

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL ESTUDIO: INSULINIZACIÓN TEMPRANA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO2 COMO UN FACTOR PROTECTOR DEL FUNCIONAMIENTO DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA MEDIDA POR EL PÉPTIDO C EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO DURANTE EL PERIODO 2013 – 2014

Nombre Del Paciente

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender todos y cada uno de los siguientes apartados:

Este proceso se conoce como “consentimiento informado”. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, aceptando la inclusión en el estudio.

Justificación del estudio:

El motivo de nuestra investigación es parte de la preparación de una tesis destinada a obtener el Título de Médico Cirujano. El trabajo de la tesis en cuestión consiste en evaluar la función del páncreas mediante un examen de sangre para saber si el uso de la insulina ha logrado una mejoría en el funcionamiento de este órgano. Para tal efecto, tomaremos algunos datos de su historia clínica así como datos de laboratorio para lo cual pedimos su colaboración.

Procedimiento del Estudio

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus antecedentes médicos, además, tomaremos datos específicos de exámenes de laboratorio como es el péptido C.

Este estudio consta de dos partes. En la primera, que se realizará en el servicio de Medicina Interna del Hospital San Francisco de Quito, se recolectarán datos de su Historia Clínica los mismos que serán completamente restringidos y sólo de conocimiento de los investigadores.

En la segunda fase del estudio, que se procederá 3 meses del inicio de su tratamiento con insulina, donde se volverá a tomar una muestra de sangre para realizar un examen de control del péptido C. Los datos recolectados serán procesados y presentados de manera anónima.

Aclaraciones:

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo considera, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Carta de Consentimiento Informado

Quito a _____ de _____ del 20

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del Participante

Esta parte debe ser completada por el Investigador

He explicado al Sr(a). _____ La naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador.

